

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
Departamento de Química Orgánica I**



**NUEVOS MÉTODOS CATALÍTICOS DE  
OXICICLACIÓN DE  
ALENOLES, ALENONAS Y ALQUINOLES  
BASADOS EN METALES:  
APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE SISTEMAS  
 $\beta$ -LACTÁMICOS NOVEDOSOS.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Teresa Martínez del Campo**

Bajo la dirección de los doctores

Benito Alcaide Alañón  
Pedro Almendros Requena

**Madrid, 2010**

- ISBN: 978-84-693-0687-1

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS**

**Departamento de Química Orgánica I**



**NUEVOS MÉTODOS CATALÍTICOS DE OXICICLACIÓN DE  
ALENOLES, ALENONAS Y ALQUINOLES BASADOS EN METALES.  
APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE SISTEMAS  
 $\beta$ -LACTÁMICOS NOVEDOSOS**

**TESIS DOCTORAL**

**TERESA MARTÍNEZ DEL CAMPO**

**Madrid, 2008**



*A mis Padres*



La presente Memoria ha sido dirigida por el Prof. Benito Alcaide y el Dr. Pedro Almendros, a quienes quiero agradecer el entusiasmo y la dedicación que han demostrado siempre, así como la confianza que han depositado en mí. Su colaboración conjunta ha hecho posible la realización de este trabajo.

El trabajo recogido en esta Memoria forma parte de dos proyectos de investigación financiados por la DGICYT del MEC (Referencias BQU2003-07793-C02-01 y CTQ2006-10292) y se ha realizado gracias a la concesión de una beca FPU del Ministerio de Educación y Ciencia, organismo al que también deseo expresar mi más sincero agradecimiento, ya que ha permitido que pudiera dedicarme íntegramente a este trabajo.

Asimismo, quiero expresar mi agradecimiento a la Dra. Elena Soriano por la realización de los cálculos computacionales recogidos en el Capítulo V de esta Memoria.

Muchas gracias a mis compañeros de laboratorio: Amparo, Cristina, Gema, Raquel, Ricardo y Teresa por hacer el día a día más agradable y ayudarme siempre que lo he necesitado, a Rocío, por demostrarme cada día que es una gran amiga y en especial a Menchu, con quien comencé a trabajar y a quien tanto he echado de menos, agradezco de corazón su amistad. Gracias también a las Profesoras Carmen Pardo y Pilar Ruiz por su apoyo moral y científico.

Además estoy muy agradecida al Prof. Guy. C. Lloyd-Jones por acogerme en su grupo de investigación en Bristol y ayudarme cada día en mis estudios mecánicos. Dar las gracias también a todos mis compañeros de laboratorio de Bristol, que me hicieron sentir allí como en casa. Y como no a todos los amigos que allí conocí por hacerme pasar los mejores meses de verano y en especial a Carmen por todo eso y más.

Deseo dar las gracias igualmente a todos mis amigos, a quienes no citaré para no dejarme ninguno en el tintero, y a mi familia, especialmente a mi hermano Pepe por su cariño, complicidad y por estar siempre a mi lado.

Quiero dar las gracias más especiales a Fran por confiar siempre en mí y porque a su lado todo es más fácil.

Finalmente, doy las gracias a mis padres por su cariño, confianza y porque todo lo que pueda agradecerles es poco.



**D. Benito Alcaide Alañón**, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, y **D. Pedro Almendros Requena**, Investigador Científico del Instituto de Química Orgánica General (CSIC),

**CERTIFICAN:**

Que la presente Memoria, titulada **NUEVOS MÉTODOS CATALÍTICOS DE OXICICLACIÓN DE ALENOLES, ALENONAS Y ALQUINOLES BASADOS EN METALES. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE SISTEMAS  $\beta$ -LACTÁMICOS NOVEDOSOS**, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica I de la Universidad Complutense de Madrid, por la Licenciada en Química Dña. **Teresa Martínez del Campo**, y autorizan su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, 11 de Noviembre de 2008

Fdo. Profs. Benito Alcaide y Pedro Almendros





Parte de los resultados obtenidos durante la elaboración de esta Memoria han dado lugar a las siguientes publicaciones:

1. Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.  
“Reaction of Two Different  $\alpha$ -Allenols in a Heterocyclization/Cross-Coupling Sequence: Convenient Access to Functionalized Buta-1,3-Dienyl Dihydrofurans”.  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4501-4504.
2. Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez-del Campo, T.; Rodríguez-Acebes, R.  
“Diversity-Oriented Preparation of enantiopure spirocyclic 2-azetidinones from  $\alpha$ -oxo- $\beta$ -lactams through Barbier-type reactions followed by metal-catalyzed cyclizations”.  
*Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 749-758.
3. Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.  
“Allene substitution-controlled switching of dimerization to cycloisomerization in the Pd (II)-catalyzed reaction of terminal  $\alpha$ -allenones”.  
*Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2844-2849.
4. Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.  
“Metal-catalyzed regiodivergent cyclization of  $\gamma$ -allenols: tetrahydrofurans versus oxepanes”.  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6684-6687.
5. Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Martínez del Campo, T.  
“Synthesis of Novel Enantiopure 4-Hydroxypipericolic Acid Derivatives with a Bicyclic  $\beta$ -Lactam Structure from a Common 3-Azido-4-oxoazetidine-2-carbaldehyde Precursor”.  
*J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1635-1638.
6. Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.  
“Highly Stereoselective Metal-Mediated Entry to Functionalized Tetrahydrothiophenes via Barbier-Type Carbonyl-Addition Reactions”.  
*Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2628-2634.

7. Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.; Carrascosa, R.  
"Pd(II)-Catalyzed Domino Heterocyclization/Cross-Coupling of  $\alpha$ -Allenols and  $\alpha$ -Allenic Esters. Efficient Preparation of Functionalized Buta-1,3-Dienyl Dihydrofurans".  
*Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1140-1145.
8. Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.  
"Chemodivergence in Alkene/Allene Cycloetherification of Enallenols: Iron versus Noble Metal Catalysis".  
*Chem. Eur. J.* **2008**, 7756-7759.
9. Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. L.  
"Regioselectivity Control in the Metal-Catalyzed O–C Functionalization of  $\gamma$ -Allenols. Theoretical Calculations Compared with Experimental Results. Part 1: Experimental Study".  
*Chem. Eur. J.* **2008**, en imprenta.
10. Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. L.  
"Regioselectivity Control in the Metal-Catalyzed O–C Functionalization of  $\gamma$ -Allenols. Theoretical Calculations Compared with Experimental Results. Part 2: Theoretical Study".  
*Chem. Eur. J.* **2008**, en imprenta.

## Abreviaturas utilizadas en esta Memoria

Ac	acetilo
ac.	acuoso
Ar	arilo
atm	atmósfera
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
BQ	benzoquinona
Bu	butilo
Bz	benzoilo
c	concentración
cat.	catalítico
Cbz	benciloxicarbonilo
cc	concentrado
c.c.f.	cromatografía en capa fina
COD	ciclooctadienilo
col.	Colaboradores
Cp	ciclopentadienilo
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCE	dicloroetano
dig	digonal
diox	dioxolanilo
DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida

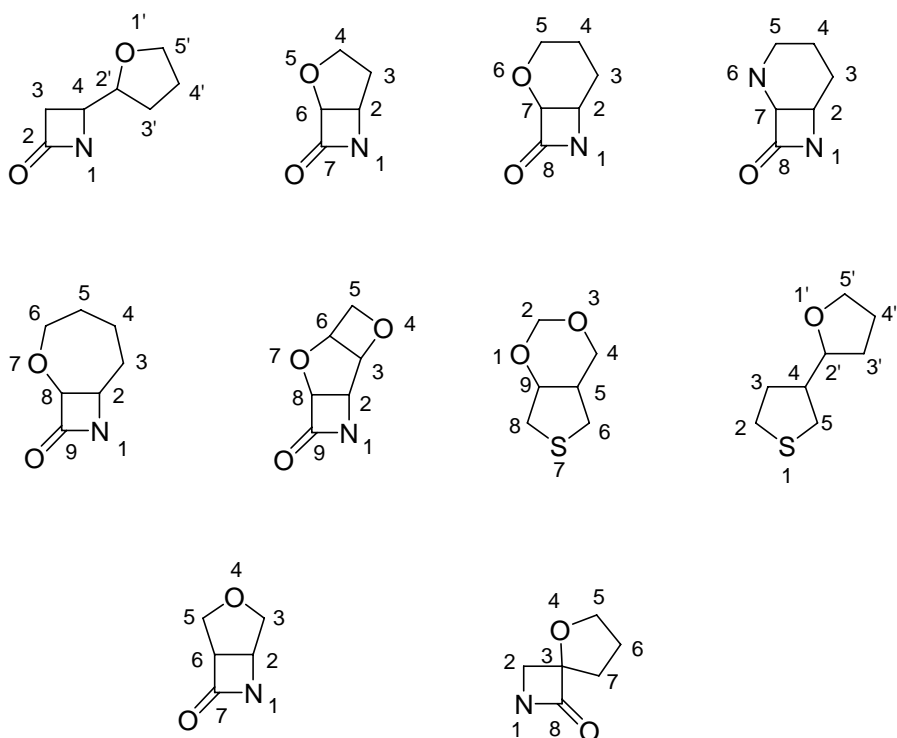
DMSO	dimetilsulfóxido
dppm	1,3-bis(difenilfosfino)metano
ed	exceso diastereomérico
ee	exceso enantiomérico
epim	epímero
equiv	equivalente químico
Et	etilo
h	hora
hex	hexano
HLE	elastasa leucocitaria humana
Kcal	Kilocaloría
Me	metilo
mg	miligramo
min	minuto
ml	mililitro
MOM	metoximetilo
Ms	mesilo
nm	nanómetro
Nu	nucleófilo
P.F.	punto de fusión
Ph	fenilo
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
PNP	<i>p</i> -nitrofenilo
ppTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
PTSA	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
r.d.	relación de diastereómeros
s	sólido

sat.	disolución acuosa saturada
Ser	serina
sol	disolución
t.a.	temperatura ambiente
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TDMPP	tris(2,6-dimetoxifenil) fosfina
Tf	triflato
THF	tetrahidrofurano
TMNO	<i>N</i> -óxido de trimetilamina
TMS	trimetilsililo
Tol	tolilo
Tos	tosilo
TPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo



## Numeración utilizada para los sistemas policíclicos sintetizados en esta Memoria

La numeración de los compuestos policíclicos,  $\beta$ -lactámicos o no  $\beta$ -lactámicos, sintetizados en esta Memoria es la que se indica a continuación:







## INDICE

INTRODUCCION Y OBJETIVOS .....	3
I. ANTECEDENTES GENERALES.....	11
I.1. Reacciones de ox ciclación de alenoles.....	11
I.2. Reacciones de hidroalcoxilación de alquinoles.....	41
I.3. Síntesis de $\beta$ -lactamas bicíclicas y policíclicas catalizadas por metales de transición .....	72
II. REACCIONES DE OXICLACIÓN DE ALQUINOLES $\beta$ -LACTÁMICOS .....	91
II.1. Discusión de resultados .....	91
II.1.1. Preparación de los precursores de ciclación.....	91
II.1.2. Reacciones de ox ciclación de alquinoles .....	94
II.2. Parte experimental.....	104
II.2.1. Disolventes, reactivos y técnicas generales.....	104
II.2.2. Técnicas instrumentales .....	105
II.2.3. Protección de 3-hidroxi- $\beta$ -lactamas.....	105
II.2.4. Síntesis de los aldehídos $\beta$ -lactámicos (–)- <b>37c</b> y (+)- <b>37d</b> .....	107
II.2.5. Síntesis de los alcoholes homopropargílicos <b>38</b> .....	108
II.2.6. Síntesis de los alcoholes fenil homopropargílicos <b>39</b> .....	109
II.2.7. Síntesis del alcohol propargílico (+)- <b>40</b> .....	111
II.2.8. Síntesis del alcohol propargílico (+)- <b>41</b> .....	112
II.2.9. Protección de los alcoholes propargílicos y homopropargílicos.....	112
II.2.10. Desprotección de los metoximetiléteres bishomopropargílicos .....	114

II.2.11. Desprotección de los benzoatos trishomopropargílicos.....	116
II.2.12. Ciclaciones de alquinoles promovidas por Ag .....	117
II.2.13. Ciclaciones de alquinoles catalizadas por Pt.....	119
II.2.14. Ciclaciones de alquinoles catalizadas por Au.....	122
<b>III. SÍNTESIS DE UN DERIVADO DEL ÁCIDO 4-HIDROXIPIPECÓLICO FUSIONADO A UN ANILLO <math>\beta</math>-LACTÁMICO .....</b>	<b>127</b>
<b>III.1. Antecedentes .....</b>	<b>127</b>
III.1.1. Reacciones de aminociclación alénica .....	127
<b>III.2. Discusión de resultados .....</b>	<b>138</b>
III.2.1. Preparación de los precursores de ciclación .....	138
III.2.2. Reacción de aminociclación alénica .....	141
<b>III.3. Parte experimental .....</b>	<b>144</b>
III.3.1. Preparación del 3-azido-4-oxoazetidin-2-carbaldehído <b>70</b> .....	144
III.3.2. Síntesis del alcohol $\alpha$ -alénico <b>71</b> .....	144
III.3.3. Acetilación del alcohol $\alpha$ -alénico <b>71</b> .....	145
III.3.4. Preparación de la diazabicyclooctenona <b>73</b> .....	146
<b>IV. REACCIÓN DE DIMERIZACIÓN/CICLOISOMERIZACIÓN DE <math>\alpha</math>- ALENONAS TERMINALES: EFECTO DE LA SUSTITUCIÓN ALÉNICA EN LA SÍNTESIS DE FURANOS.....</b>	<b>149</b>
<b>IV.1. Antecedentes .....</b>	<b>149</b>
IV.1.1. Cicloisomerización frente a dimerización de $\alpha$ -alenonas .....	149
<b>IV.2. Discusión de resultados.....</b>	<b>157</b>
IV.2.1. Preparación de los precursores de ciclación .....	158

IV.2.2. Reacción de dimerización/cicloisomerización de $\alpha$ -alenoas catalizada por Pd(II) .....	160
<b>IV.3. Parte experimental .....</b>	<b>165</b>
IV.3.1. Protección de la 3-hidroxi- $\beta$ -lactama <b>83</b> .....	165
IV.3.2. Síntesis del aldehído $\beta$ -lactámico (+)- <b>37e</b> .....	165
IV.3.3. Preparación de las $\alpha$ -alenoas no sustituidas <b>75</b> .....	166
IV.3.4. Preparación de las $\alpha$ -alenoas sustituidas <b>76</b> .....	169
IV.3.5. Síntesis de los productos de dimerización <b>77</b> y cicloisomerización <b>78</b> .....	175
<b>V. REACCIONES REGIOCONTROLADAS DE OXICLACIÓN DE <math>\beta</math>- Y <math>\gamma</math>-ALENOLES .....</b>	<b>193</b>
<b>V.1. Discusión de resultados .....</b>	<b>193</b>
V.1.1. Reacciones de oxiclación de alcoholes $\gamma$ -alénicos $\beta$ -lactámicos catalizadas por metales.....	193
V.1.1.1. Preparación de los precursores de ciclación, $\gamma$ -alenoas $\beta$ -lactámicos .....	194
V.1.1.2. Reacciones de oxiclación de $\gamma$ -alenoas $\beta$ -lactámicos .....	198
V.1.2. Reacciones de oxiclación catalizadas por metales de los $\beta$ y $\gamma$ -alenoas derivados del D-gliceraldehído.....	247
V.1.2.1. Preparación de los precursores de ciclación, $\beta$ - y $\gamma$ -alenoas derivados del D-gliceraldehído .....	247
V.1.2.2. Reacciones de cicloeterificación de $\beta$ -alenoas .....	252
V.1.2.3. Reacciones de cicloeterificación de $\gamma$ -alenoas .....	254
V.1.3. Estudio de las reacciones de adición nucleófila del tetrahidrotiofeno-3-carbaldehído.....	259
V.1.3.1. Reacciones de alilación, bromoalilación y alenilación/propargilación de tetrahidrotiofeno-3-carbaldehídos.....	261

<b>V.2. Parte experimental</b> .....	271
V.2.1. Síntesis de la acetónido- $\beta$ -lactama (+)- <b>151</b> .....	271
V.2.2. Protección de las 3-hidroxi- $\beta$ -lactamas .....	271
V.2.3. Síntesis de los aldehídos $\beta$ -lactámicos <b>37</b> .....	273
V.2.4. Síntesis de los alcoholes $\alpha$ -alénicos .....	275
V.2.5. Protección de los alcoholes $\alpha$ -alénicos .....	282
V.2.6. Desprotección de los alcoholes $\gamma$ -alénicos <b>86</b> .....	290
V.2.7. Síntesis de los tetrahydrofuranos fusionados <b>88</b> catalizada por Au(III).....	294
V.2.8. Síntesis del tetrahydrofurano <b>88b</b> fusionado catalizada por Ag(I) ..	295
V.2.9. Reacciones de ciclación de los $\gamma$ -alenoles <b>87</b> catalizadas por La(III) .....	296
V.2.10. Síntesis de las tetrahydrooxepinas fusionadas catalizadas por Pd(II).....	299
V.2.11. Síntesis de los tetrahydrofuranos no fusionados <b>92</b> catalizadas por Pd(II).....	304
V.2.12. Síntesis de tetrahydrofuranos no fusionados <b>93</b> catalizada por Au(III).....	306
V.2.13. Síntesis de las tetrahydrooxepinas fusionadas <b>94</b> y <b>95</b> a partir de los $\gamma$ -alenoles metoximetilsustituídos catalizada por Au (III) .....	307
V.2.14. Síntesis de la tetrahydrooxepina fusionada (–)-[4-D]- <b>94a</b> catalizada por Au (III) .....	310
V.2.15. Preparación de los O-acetilmandelatos.....	311
V.2.16. Preparación de los dioles <b>110</b> .....	313
V.2.17. Síntesis de los alcoholes $\beta$ -alénicos <b>111</b> .....	314
V.2.18. Síntesis del acetato $\beta$ -alénico (–)- <b>113</b> .....	315

V.2.19. Síntesis del alenol $\gamma$ -alénico (–)- <b>112</b> .....	316
V.2.20. Síntesis del furano <b>115</b> .....	317
V.2.21. Preparación del dihidropirano <b>116</b> catalizada por Pd(II) .....	317
V.2.22. Preparación de los dihidropiranos <b>117</b> catalizada por Pd(II) .....	318
V.2.23. Preparación de la tetrahidrooxepina (+)- <b>118</b> catalizada por Au(III) .....	320
V.2.24. Preparación de la tetrahidrooxepina (+)- <b>119</b> catalizada por Pt(II) .....	320
V.2.25. Preparación de la tetrahidrooxepina (+)- <b>120</b> catalizada por Pd(II) .....	321
V.2.26. Preparación de la tetrahidrooxepina (+)- <b>121</b> catalizada por Pd(II) .....	322
V.2.27. Síntesis de los alcoholes homoalílicos <b>134</b> .....	322
V.2.28. Síntesis de los alcoholes bromohomoalílicos <b>135</b> .....	325
V.2.29. Síntesis de los 1,3-acetónidos <b>144</b> y <b>145</b> .....	327
V.2.30. Síntesis del alcohol $\alpha$ -alénico <b>148</b> .....	328
V.2.31. Preparación del dihidrofurano <b>149</b> catalizada por Au(III) .....	328
V.2.32. Preparación del dihidrofurano <b>150</b> catalizada por Pd(II) .....	329

## VI. QUIMIODIVERGENCIA EN LAS REACCIONES DE OXICICLACIÓN DE ENALENOLES: ALQUENO vs ALENO .....

333

### VI.1. Discusión de resultados .....

333

#### VI.1.1. Síntesis de los precursores de ciclación .....

333

##### VI.1.1.1. Síntesis de los enalenoles $\beta$ -lactámicos .....

333

##### VI.1.1.2. Síntesis de los enalenoles derivados del D-gliceraldehído .....

335

VI.1.2. Estudio de las reacciones de ciclación de los enalenoles <b>156</b> ....	340
<b>VI.2. Parte experimental</b> .....	347
VI.2.1. Síntesis del benzoato <b>159</b> .....	347
VI.2.2 Síntesis del aldehído <b>160</b> .....	347
VI.2.3. Síntesis de los alcoholes $\alpha$ -alénicos <b>156</b> .....	348
VI.2.4. Preparación de los O-acetilmandelatos <b>158</b> y <b>161</b> .....	350
VI.2.5. Síntesis de los dihidrofuranos <b>162</b> .....	353
VI.2.6. Síntesis de los tetrahydrofuranos <b>163</b> .....	356
VI.2.7. Síntesis de las morfolin-3-onas <b>164</b> .....	358
VI.2.8. Síntesis de los dihidrofuranos <b>168</b> .....	359
<b>VII. QUIMIO- y REGIOSELECTIVIDAD EN LAS REACCIONES DE OXICICLACIÓN DE <math>\beta,\gamma</math>-ALENILDIOLES</b> .....	365
<b>VII.1. Discusión de resultados</b> .....	365
VII.1.1. Síntesis de los precursores de ciclación .....	366
VI.1.2. Estudio de la quimio- y regioselectividad en las reacciones de oxíciclación catalizadas por metales de los $\beta,\gamma$ -alenildioles <b>110</b> .....	364
<b>VII.2. Parte experimental</b> .....	376
VII.2.1. Protección de los alcoholes $\alpha$ -alénicos <b>107</b> .....	376
VII.2.2. Síntesis de los $\beta,\gamma$ -alenildioles <b>110</b> .....	377
VII.2.3. Productos derivados de reacciones de oxíciclación de $\beta,\gamma$ -alenildioles <b>110</b> catalizadas por Au(III) .....	378
VII.2.4. Productos derivados de reacciones de oxíciclación de $\beta,\gamma$ -alenildioles <b>110</b> catalizadas por Pt(II) .....	379

VII.2.5. Productos derivados de reacciones de ox ciclación de $\beta,\gamma$ -alenildioles <b>110</b> catalizadas por La(III) .....	380
VII.2.6. Productos derivados de reacciones de ox ciclación de $\beta,\gamma$ -alenildioles <b>110</b> catalizadas por Pd(II).....	381

## **VIII. ESTUDIO DE NUEVOS PROCESOS TÁNDEM DE HETEROCICLACIÓN/ACOPLAMIENTO CRUZADO DE ALENOS** .....

389

### **VIII.1. Antecedentes** .....

389

VIII.1.1. Procesos $\alpha,\beta$ -tándem en alenos que conducen a productos de interés biológico .....	389
VIII.1.2. Reacciones de acoplamiento aleno–aleno .....	393
VIII.1.3. Importancia de la subunidad estructural 2,5-dihidrofuránica .....	396

### **VIII.2. Discusión de resultados** .....

399

VIII.2.1. Reacción de heterociclación entre un $\alpha$ -aleno y un $\alpha$ -aleno protegido .....	399
VIII.2.1.1. Preparación de los alcoholes $\alpha$ -alénicos secundarios .....	399
VIII.2.1.2. Protección de los alcoholes $\alpha$ -alénicos .....	400
VIII.2.1.3. Preparación de los alcoholes $\alpha$ -alénicos terciarios .....	401
VIII.2.1.4. Reacción de heterociclación–acoplamiento cruzado entre un $\alpha$ -aleno y un $\alpha$ -aleno protegido .....	402
VIII.2.2. Reacción entre un $\beta,\gamma$ -alenildiól y un $\alpha$ -aleno protegido.....	409
VIII.2.3. Reacción entre un $\alpha$ -aleno y un acetato Baylis-Hillman.....	414

### **VIII.3. Parte experimental** .....

417

VIII.3.1. Preparación de aldehídos de partida .....	417
VIII.3.2. Síntesis de alcoholes $\alpha$ -alénicos .....	418
VIII.3.3. Síntesis de alcoholes $\alpha$ -alénicos protegidos.....	421



VIII.3.4. Síntesis de los 2,5-dihidrofuranos 2,3,4-trifuncionalizados .....	423
VIII.3.5. Síntesis de los oxaciclos <b>202</b> , <b>203</b> y <b>209</b> .....	434
VIII.3.6. Síntesis de los acrilatos <b>210</b> y <b>211</b> .....	437
<b>RESUMEN Y CONCLUSIONES</b> .....	<b>441</b>
<b>COLECCIÓN DE ESPECTROS</b>	

## **INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**



## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La actividad antibacteriana de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos se debe a su capacidad para interrumpir la biosíntesis de la pared celular de las bacterias. El uso excesivo que se ha realizado en medicina de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos más comunes, como penicilinas y cefalosporinas, ha dado lugar a la aparición de un gran número de cepas bacterianas mutantes, que son resistentes a los antibióticos clásicos.<sup>1</sup>

La relación entre la estructura de un antibiótico  $\beta$ -lactámico y su actividad biológica es compleja y precisa de una aproximación empírica. El esfuerzo realizado hasta ahora para entender los mecanismos de inactivación de los antibióticos ha originado el desarrollo de terapias alternativas. Desgraciadamente, hasta el momento éstas sólo complementan el tratamiento clásico. Por ello, cada vez es más acusada la necesidad de buscar nuevas estructuras  $\beta$ -lactámicas no clásicas. El hecho de que muchas de ellas sólo se puedan obtener por síntesis química ha fomentado la búsqueda de nuevas metodologías para la preparación de estos compuestos.

Por otra parte, las nuevas aplicaciones de las  $\beta$ -lactamas en campos tales como la inhibición enzimática <sup>2</sup> y la síntesis orgánica a través del sintón  $\beta$ -lactámico,<sup>3</sup> han provocado un renovado interés por el estudio de estos sistemas.

---

<sup>1</sup> Por ejemplo, véanse: a) Fisher, J. F.; Meroueh, S. O.; Mobashery, S. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 395. b) DeNap, J. C. B.; Hergenrother, P. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 959. c) Niccolai, D.; Tarsi, L.; Thomas, R. J. *Chem. Commun.* **1997**, 2333. d) Hook, V. *Chemistry in Britain* **1997**, 33, 34. e) Spratt, B. G. *Science* **1994**, 264, 388. f) Davies, J. *Science* **1994**, 264, 375.

<sup>2</sup> a) Burnett, D. A. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1873. b) Page, M. I.; Laws, A. P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5631. c) Haley, T. M.; Angier, S. J.; Borthwick, A. D.; Singh, R.; Micetich, R. G. *Drugs* **2000**, 3, 512. d) Vaccaro, W. D.; Davis Jr., H. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 313. e) Wu, G.; Tormos, W. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 6412. f) Clader, J. W.; Burnett, D. A.; Caplen, M. A.; Domalsky, M. S.; Dugar, S.; Vaccaro, W.; Sher, R.; Browne, M. E.; Zhao,.; Burrier, R. E.; Salisbury, B.; Davis, H. R. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3684.

<sup>3</sup> Revisiones: a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4437. b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1921. c) Alcaide, B.; Almendros, P. *Synlett* **2002**, 381. d) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 226. e) Alcaide, B.; Almendros, P. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, 33, 315. f) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Synlett* **2001**, 1813. g) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Aminoacids*, **1999**, 16, 321. h) Ojima, I.; Delalogue, F. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 377. i) Ojima, I. *Adv. Asym. Synth.* **1995**, 1, 95. j) Manhas, M. S.; Wagle, D. R.; Chiang, J.; Bose, A. K. *Heterocycles* **1988**, 27, 1755.

Todos estos aspectos de la química de las  $\beta$ -lactamas ocupan el interés de nuestro grupo de trabajo en los últimos años.<sup>4</sup>

De forma análoga, los heterociclos oxigenados tienen especial importancia debido a su presencia en productos naturales biológicamente activos así como en otros tipos de moléculas relevantes como por ejemplo en las fragancias.

Por otro lado, la química de alenos ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años, en particular las reacciones de ciclación de alenos que contienen un centro nucleófilo adicional catalizadas por metales de transición. Sin embargo, los problemas de regioselectividad que plantean estas ciclaciones son importantes (ciclación *endo-trig* frente a *exo-dig* frente a *exo-trig*). Desde hace unos años, nuestro grupo de trabajo está interesado en la preparación y reactividad de alenoles.<sup>5</sup>

El presente trabajo se enmarca en este contexto e intenta contribuir al desarrollo de nuevas metodologías de heterociclación y/o acoplamiento de alenoles catalizadas por metales para la preparación de sistemas  $\beta$ -lactámicos fusionados y espirocíclicos estructuralmente novedosos, así como heterociclos oxigenados tales como dihidrofuranos, dihidropiranos y oxepanos.

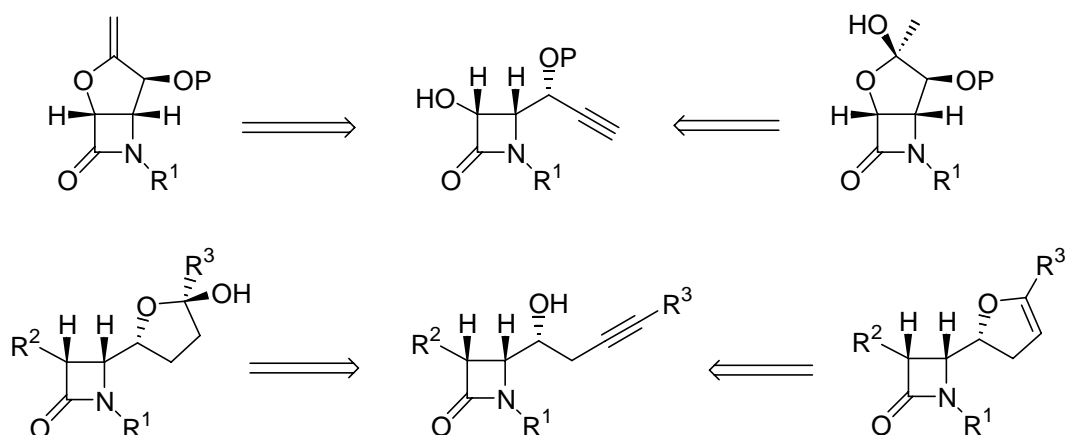
La presente Memoria se ha estructurado en ocho Capítulos. En el Capítulo I se hace una revisión general sobre los métodos más recientes de oxiciclación de alenoles e hidroalcoxilación de alquinoles catalizadas por metales de transición así como una revisión general de los principales antibióticos  $\beta$ -lactámicos y sus métodos de síntesis más significativos usando metales de transición.

En el Capítulo II se aborda el estudio de diferentes reacciones de oxiciclación catalizadas por metales nobles, utilizando como materiales de partida alquinoles  $\beta$ -lactámicos, sustratos fácilmente accesibles a través de reacciones de adición sobre aldehídos  $\beta$ -lactámicos (Esquema I).

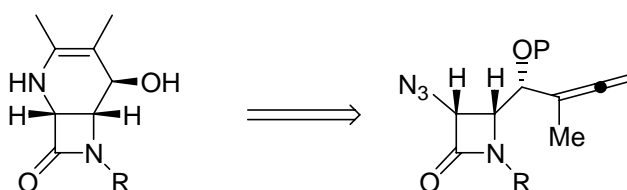
---

<sup>4</sup> Por ejemplo, véanse: a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Carrascosa, R.; Redondo, M. C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 637. b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Redondo, M. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1604. c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruiz, M. P. *Chem. Commun.* **2008**, 615. d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruiz, M. P. *Chem. Commun.* **2007**, 4788. e) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2874. f) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Redondo, M. C.; Torres, M. R. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1539.

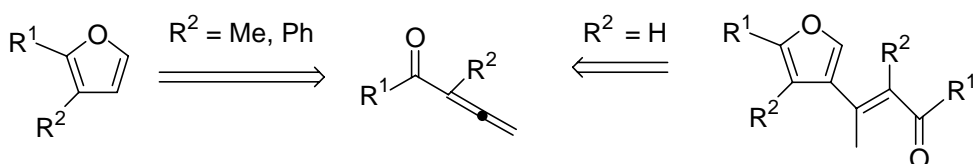
<sup>5</sup> a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1719. b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Redondo, M. C. *Chem. Commun.* **2002**, 1472. c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1411.

**Esquema I**

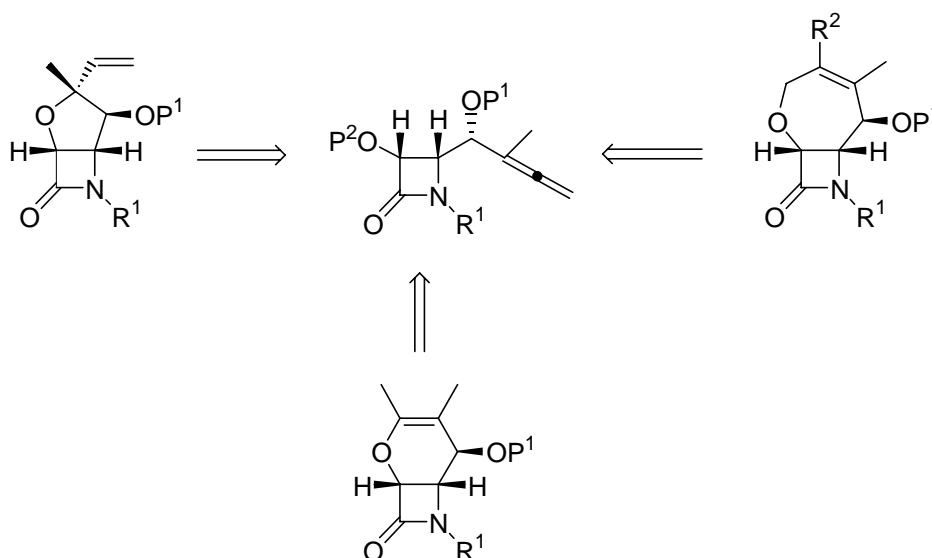
En el Capítulo III se describe la síntesis, a través de una reacción de aminociclación alénica, de un derivado bicíclico enantiopuro del ácido 4-hidroxipípecólico que contiene un anillo de 2-azetidionona (Esquema II).

**Esquema II**

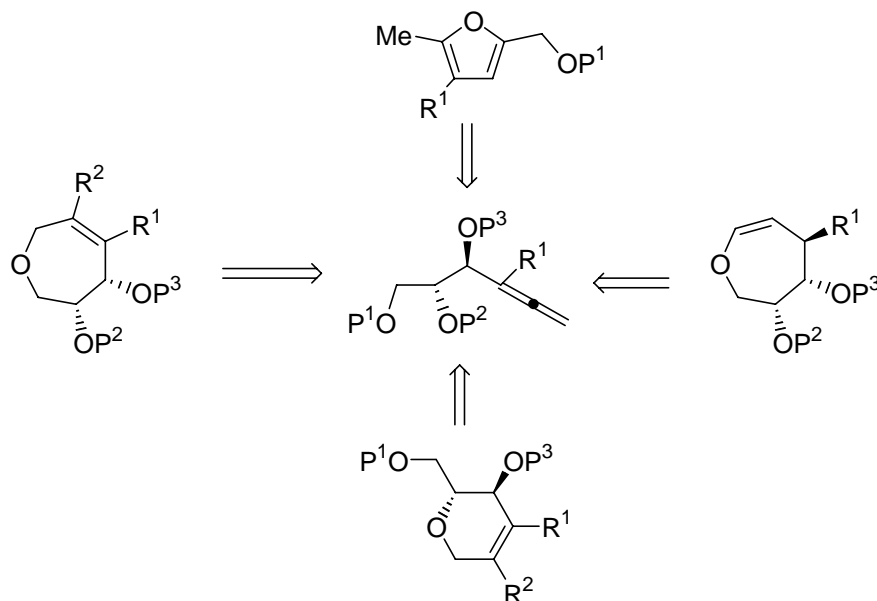
En el Capítulo IV se descubre que en condiciones catalíticas de Pd(II), la competencia de cicloisomerización/dimerización en  $\alpha$ -alenoas está controlada por la sustitución en el aleno, de forma que las alenonas no sustituidas dimerizan mayoritariamente, mientras que las alenonas con un sustituyente interno dan lugar a los productos de cicloisomerización (Esquema III).

**Esquema III**

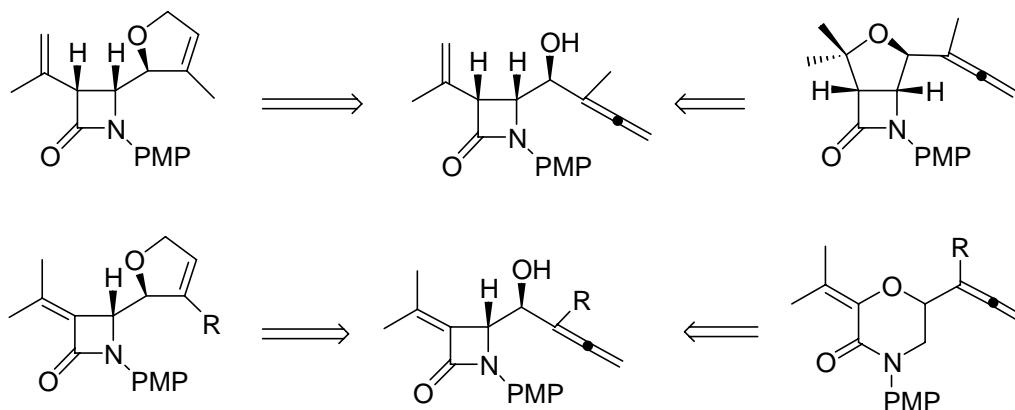
En el Capítulo V se describen reacciones de oxidación de  $\gamma$ -alenoles, de forma que, bien por la elección del catalizador (Au, Ag, Pt, Pd y La), bien por la sustitución en el sustrato de partida, podemos modular la síntesis hacia la formación de tetrahidrofuranos, oxepanos o dihidropiranos fusionados al núcleo  $\beta$ -lactámico (Esquema IV). Además, basándonos en los resultados experimentales obtenidos, se ha llevado a cabo un estudio teórico de los mecanismos de las diferentes reacciones de cicloeterificación catalizadas por metales. Dentro de este Capítulo se han estudiado también las reacciones de heterociclación catalizadas por metales de  $\beta$ - y  $\gamma$ -alenoles derivados del D-gliceraldehído, que han proporcionado furanos, dihidropiranos y tetrahydrooxepinas polifuncionalizados (Esquema V).



**Esquema IV**

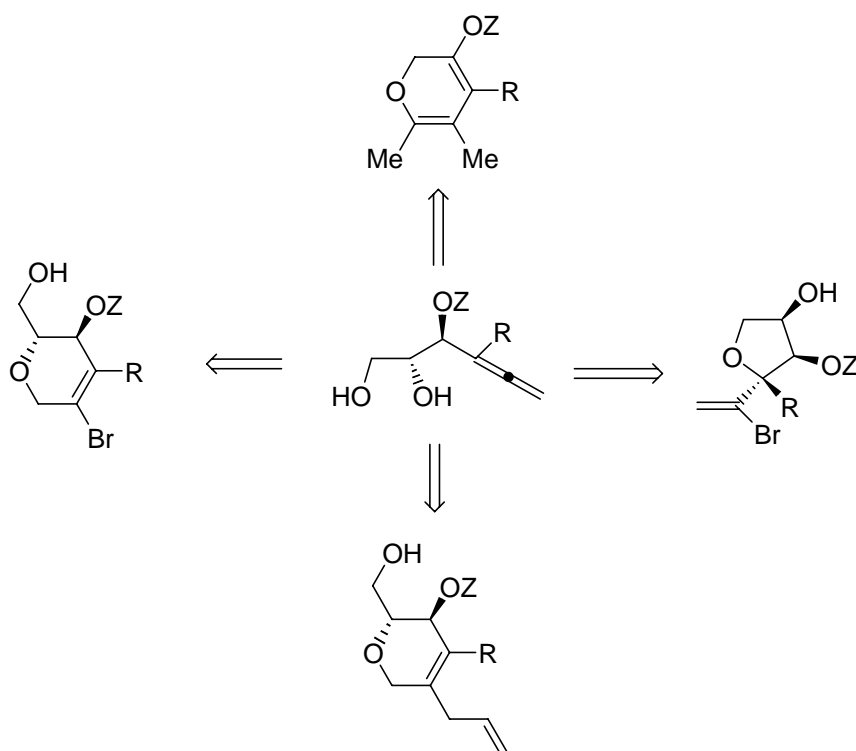
**Esquema V**

En el Capítulo VI se estudia la quimiodivergencia (aleno frente a alqueno) en las reacciones de oxidación de enaleno usando diferentes sistemas catalíticos de hierro, platino y oro (Esquema VI).

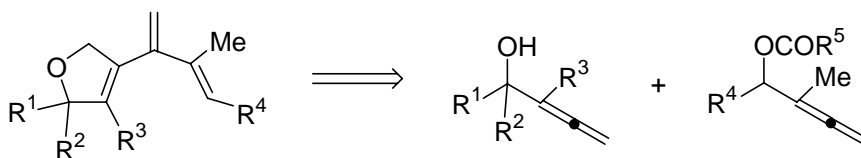
**Esquema VI**

En el Capítulo VII se describe la heterociclación quimio- y regioselectiva de  $\beta,\gamma$ -alenildioles utilizando como catalizadores sales de paladio, oro, platino y lantano que han conducido a nuevos compuestos con estructura de tetrahidrofurano e hidropirano densamente funcionalizados (Esquema VII).



**Esquema VII**

En el Capítulo VIII se estudian nuevos procesos también de heterociclación/acoplamiento cruzado entre alenoles y alenil acetatos así como entre alenoles y aductos Baylis–Hillman, que conducen a la formación de heterociclos oxigenados altamente funcionalizados (Esquema VIII).

**Esquema VIII**

En conjunto, se han desarrollado reacciones de heterociclación y/o acoplamiento de alenoles y alquinoles, selectivas y eficientes que han conducido a sistemas oxigenados novedosos así como a nuevas estructuras  $\beta$ -lactámicas policíclicas.

## **CAPÍTULO I**

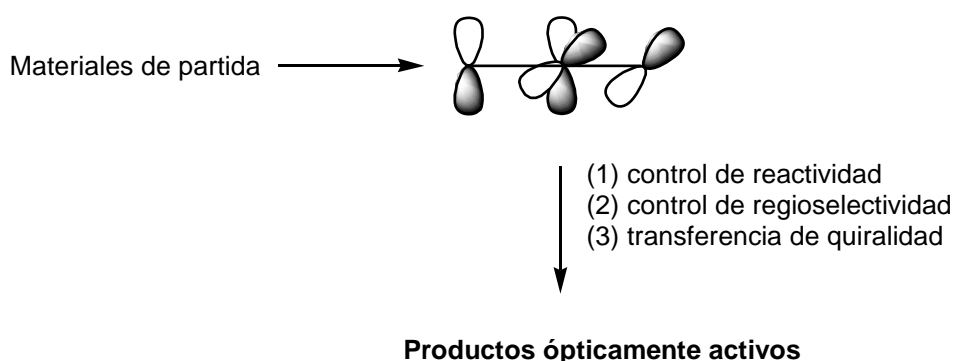
### **ANTECEDENTES GENERALES**



## I. ANTECEDENTES GENERALES

### I.1. REACCIONES DE OXICICLACIÓN DE ALENOLES

La síntesis del primer aleno data del año 1887,<sup>6</sup> y su estructura no fue confirmada hasta el año 1954.<sup>7</sup> Durante mucho tiempo se pensó que eran compuestos altamente inestables y por ese motivo, sus aplicaciones químicas y sintéticas no estuvieron bien establecidas. Sin embargo la presencia de un cumuleno diénico en la estructura de un compuesto los hacía bastante interesantes.<sup>8</sup> Entre sus propiedades más importantes cabe destacar las siguientes: 1) debido a la posibilidad de albergar hasta cuatro sustituyentes en su estructura, los convierten en punto de partida de un gran número de rutas de síntesis, 2) la densidad electrónica así como la reactividad de cada átomo de carbono del aleno puede ser modulada en función del sustituyente, 3) la inherente quiralidad axial permite la síntesis estereoselectiva de alenos óptimamente activos, así como la transferencia de quiralidad desde el aleno al producto final (Esquema I.1).



**Esquema I.1**

<sup>6</sup> Burton, B. S.; Pechman, H. V. *Chem. Ber.* **1887**, 20, 145.

<sup>7</sup> Jones, E. R. H.; Mansfield, G. H.; Whiting, M. C. Research on Acetylenic Compounds. Part XLVII. The Prototropic Rearrangement of Some Acetylenic Dicarboxylic Acids. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208.

<sup>8</sup> a) Allenes in Organic Synthesis; Schuster, H. F.; Coppola, G. M., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1984. b) The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds Part 1; Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1980.

Por todo ello, la química de alenos ha atraído la atención de un gran número de químicos y ha dado lugar a una gran variedad de estudios, que se ha traducido en un elevado número de publicaciones.<sup>9</sup>

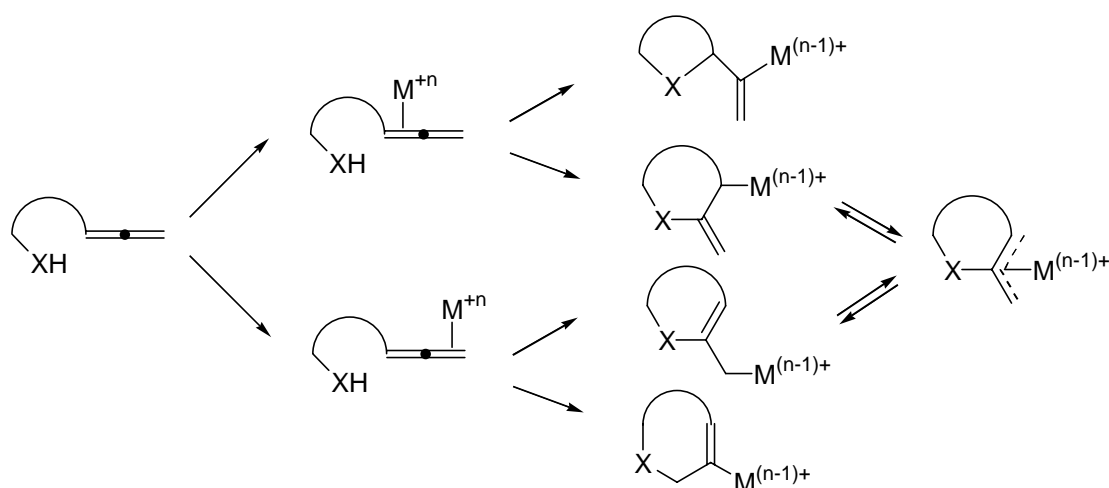
Nos centraremos en las reacciones de ciclación de alenos que contienen un centro nucleófilo en su estructura, y en concreto un grupo hidroxilo. Los alenoles pueden sufrir reacciones de ciclación por tratamiento con una amplia variedad de agentes así como de metales de transición, dando lugar a anillos de diferentes tamaños, con, a menudo, buen control de la regio- y estereoselectividad.

El ataque de una especie nucleófila a un sustituyente insaturado tiene su origen en el proceso Wacker. Partiendo de esta base, se estudiaron las reacciones intramoleculares, en las que la especie insaturada en la molécula podía ser bien un alqueno, un 1,3-dieno o un alquino.<sup>10</sup> Posteriormente se estudiaron este tipo de reacciones, incorporando como especie insaturada un aleno, y se vio que esto suponía un gran número de ventajas. Por lo general, en este tipo de reacciones uno de los dobles enlaces del aleno permanece en el producto final, lo que supone una ventaja si a continuación se quisiera aumentar el tamaño de la molécula por reacción de metátesis de alquenos. Además en un gran número de casos, el grupo aleno es más reactivo que cualquier otra funcionalidad insaturada. La mayor parte de estas reacciones de ciclación están catalizadas por metales, siendo los más comunes: paladio, cobalto, rutenio, plata, lantánidos y oro.

<sup>9</sup> Véanse por ejemplo: a) Prasad, J. S.; Liebeskind, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4253. b) Marshall, J. A.; Robinson, E. D. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3450. c) Sigman, M. S.; Kerr, C. E.; Eaton, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7545. d) Marshall, J. A.; Pinney, K. G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7180. e) Marshall, J. A.; Bartley, G. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7169. f) Marshall, J. A.; Yu, R. H.; Perkins, J. F. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5550. g) Marshall, J. A.; Bartley, G. S.; Wallace, E. M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5729. h) Rutjies, F.; Tjen, K.; Wolf, L.; Karstens, W.; Schoemaker, H.; Hiemstra, H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 717. i) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3590. j) Zimmer, R.; Dinesh, C. U.; Nandan, E.; Khan, F. A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3067. k) Jonasson, C.; Horváth, A.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9600. l) Kang, K.-K.; Kim, K.-J.; Yu, C.-M.; Hwang, J.-W.; Do, Y.-K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2851. m) Löfstedt, J.; Franzén, J.; Bäckvall, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8015. n) Dieter, R.; Yu, H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3855. o) Bates, R. W.; Satcharoen, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 12. p) Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 701. q) *Modern Allene Chemistry*; N. Krause, A. S. K. Hashmi, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 2004. r) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2127. s) Zeri, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2285. t) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 387. u) Lee, P. H.; Kim, H.; Lee, K.; Kim, M.; Noh, K.; Kim, H.; Seomoon, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1840.

<sup>10</sup> Frederickson, M.; Grigg, R. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, 29, 65.

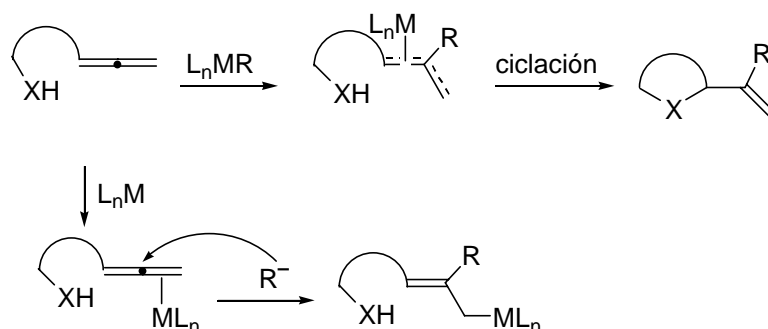
Otro aspecto interesante en las reacciones de ciclación de alenoles catalizadas por metales, es el aspecto mecanístico. Se han propuesto tres tipos de posibles mecanismos, pero en muy pocos casos existe evidencia clara de cual es el más acertado. En presencia de una especie metálica electrófila, como puede ser el Pd(II), se forma un complejo  $\eta^2$  con uno de los dobles enlaces del aleno (Esquema I.2), el cual es susceptible de sufrir un ataque nucleófilo sobre cualquiera de los carbonos coordinados. Esto es análogo al proceso Wacker. A continuación, se pueden formar cuatro posibles complejos  $\eta^1$ , de los cuales dos están en equilibrio con el mismo complejo  $\eta^3$ . De igual forma es posible que el complejo  $\eta^2$  reaccione con diversos ligandos (como haluros) generando otros intermedios, ampliando así la posibilidad de rutas sintéticas.



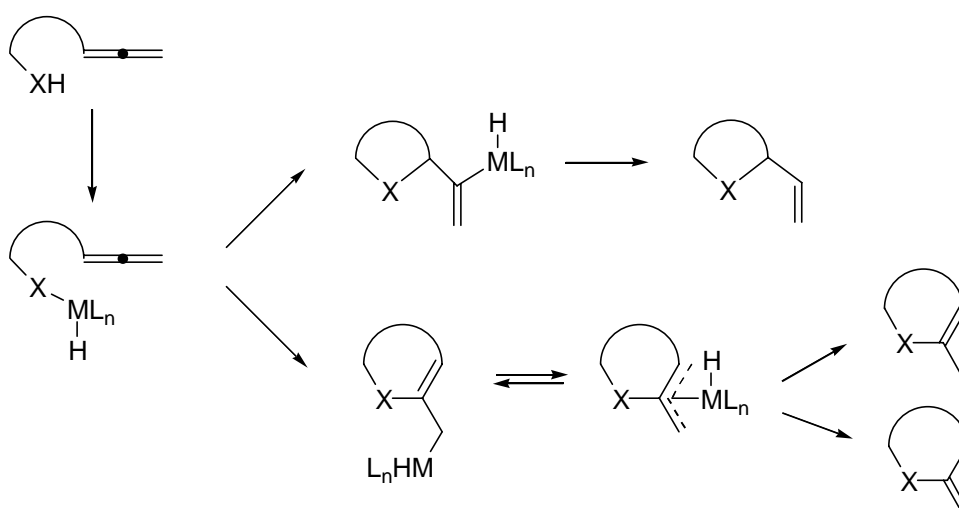
**Esquema I.2**

Los productos de la reacción vendrán de las subsiguientes reacciones de los complejos  $\eta^1$  y  $\eta^3$ , tales como eliminación reductora (si el metal tiene un enlace  $\sigma$  al ligando), protonólisis o inserción de CO.

Una segunda alternativa podría darse cuando el complejo metálico estuviera enlazado con un ligando (por ejemplo, H, R o halógeno) a través de una unión  $\sigma$  (Esquema I.3). En este caso, la inserción del aleno podría generar un  $\eta^3$  alil complejo, que ciclaría por ataque nucleófilo sobre cualquiera de los carbonos terminales. En muchos casos, cualquiera de los mecanismos anteriores,  $\eta^2$  o  $\eta^3$ , pueden servir para justificar la formación de los mismos productos.

**Esquema I.3**

La tercera alternativa implicaría que el complejo metálico interaccione inicialmente con el grupo nucleófilo, seguido de inserción y eliminación reductora (Esquema I.4). La inserción podría tener lugar en cualquiera de los dobles enlaces del aleno generando así anillos de diferente tamaño.

**Esquema I.4**

A continuación haremos un recorrido por las reacciones más importantes de ox ciclación de alenos.

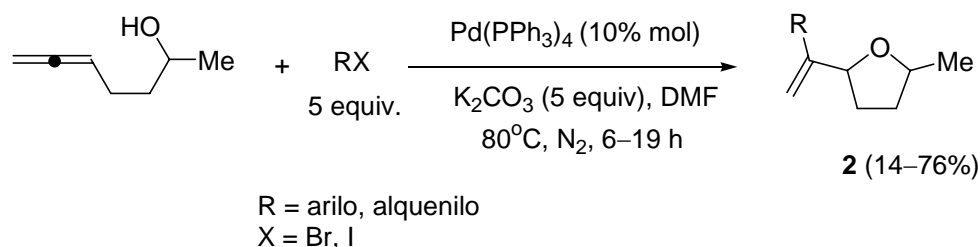
### I.1.1. Reacciones de ciclación/funcionalización

Los procesos de oxidación de alenoles con funcionalización concurrente se han estudiado casi exclusivamente utilizando catalizadores de paladio.

#### a) Reacciones de arilación-, vinilación- y alilación-ciclación

Un complejo de aril, alil o vinil Pd(II), generado in situ, a partir de una especie de Pd(0) y un haluro de arilo, alilo o vinilo, respectivamente, puede actuar como fuerza motriz para inducir ciclaciones de alenos que contienen un sustituyente nucleófilo.<sup>11</sup> Este tipo de ciclaciones toleran un alto grado de sustitución en el aleno, lo que sorprende debido a que los procesos tipo Wacker y Heck, catalizados por Pd(II), no dan buenos resultados cuando involucran a alquenos altamente sustituidos. Estas reacciones se utilizan para obtener, en el caso de los alenoles, oxaciclos de diferente tamaño de anillo por ataque del grupo hidroxilo a uno de los dobles enlaces del aleno.

Walkup y col. fueron los primeros en aplicar estas ciclaciones a alenoles, en concreto a  $\gamma$ -alenoles (Esquema I.5).<sup>12</sup> Estos autores descubrieron que cuando los  $\gamma$ -hidroxialenos **1** se trataban con haluros de arilo o alquenilo en presencia de  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  y una base, tenía lugar el proceso de ciclación/acoplamiento dando lugar a los tetrahidrofuranos **2**. En todas estas reacciones, observaron que la estereoselectividad a favor del *trans*-tetrahidrofurano era muy pobre. Además, cuando la reacción se llevó a cabo con el grupo hidroxilo protegido como trimetilsililéter, con el fin de mejorar la estereoselectividad de la reacción, ésta no tuvo lugar.



**Esquema I.5**

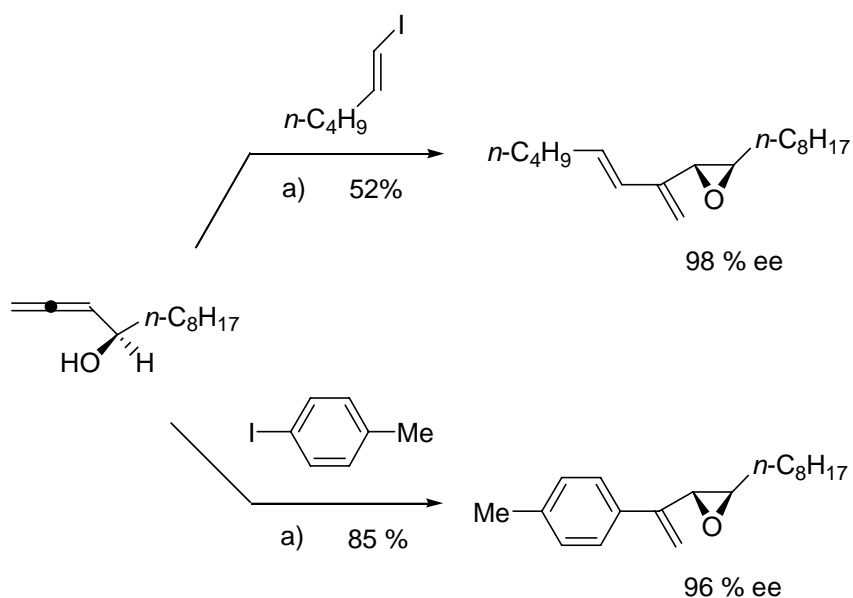
<sup>11</sup> Davies, I. W.; Scopes, D. I. C.; Gallagher, T. *Synlett*. **1996**, 85.

<sup>12</sup> Walkup, R. D.; Guan, L.; Mosher, D.; Kim, S. W.; Kim, Y. S. *Synlett*. **1993**, 88.



Las alternativas mecanísticas que permiten explicar estas reacciones son las que involucran complejos de paladio  $\eta^2$  o  $\eta^3$  (Esquemas I.2 y I.3). Existe un amplio consenso sobre la primera etapa de reacción, consistente en una adición oxidativa de Pd(0) al haluro orgánico para generar las especies de organopaladio(II) que promueven a su vez la ciclación. Sin embargo, no existe ninguna evidencia que indique cual es el mecanismo que opera a continuación [ $\eta^2$  (Esquemas I.2) o  $\eta^3$  (Esquema I.3)], pero ambos permiten justificar la formación de los productos.

La reacción de  $\alpha$ -alenoles con haluros orgánicos catalizada por Pd(0), fue estudiada por primera vez por Tsuji y col., la cual involucraba una  $\beta$ -eliminación de hidruro, obteniéndose enonas insaturadas (Esquema I.6).<sup>13</sup>



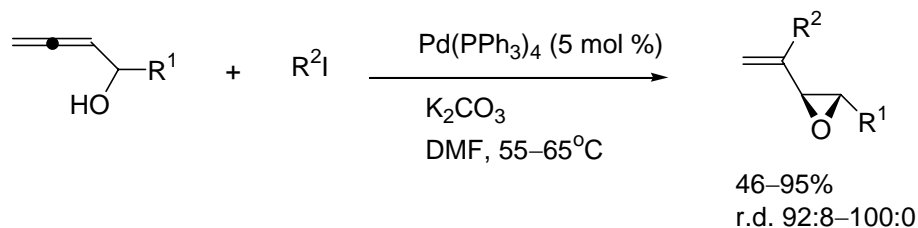
a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, reflujo

**Esquema I.6**

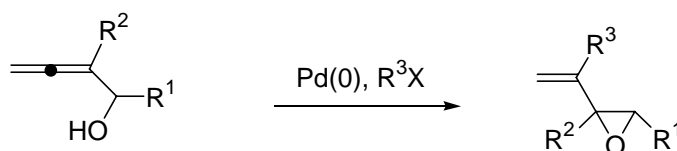
Posteriormente, Ma y col. encontraron que en estas reacciones de  $\alpha$ -alenoles con haluros orgánicos catalizada por Pd(0) no era necesario usar sales de plata, y que la reacción transcurría con mejor rendimiento y estereoselectividad, dando exclusivamente el *trans*-epóxido vinílico utilizando DMF como disolvente (Esquema I.7).<sup>14</sup>

<sup>13</sup> Shimizu, I.; Sugiura, T.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 537.

<sup>14</sup> Ma, S.; Zhao, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7943.

**Esquema I.7**

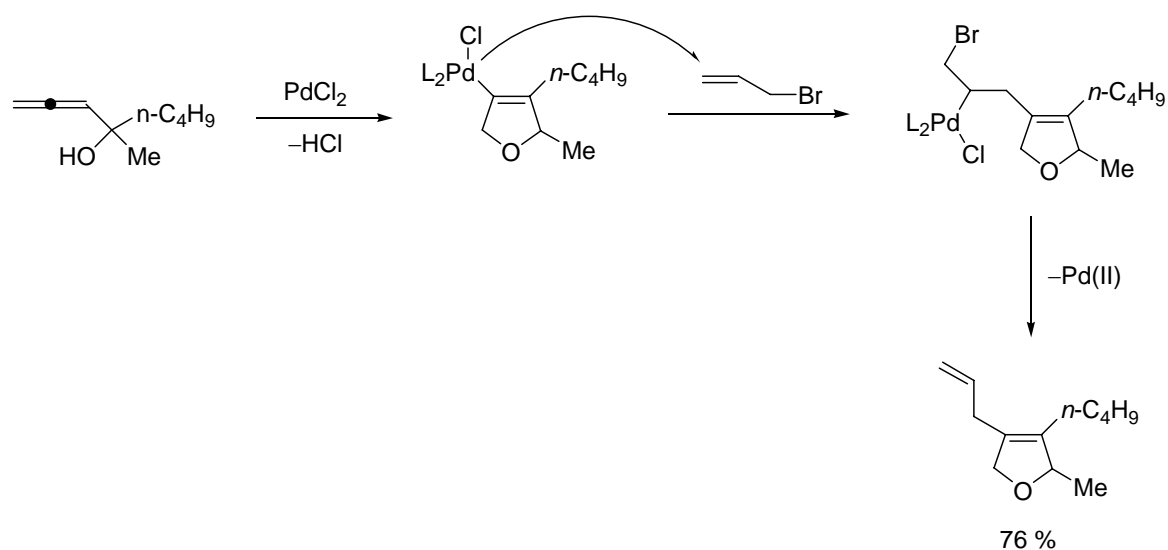
En estas condiciones se pueden obtener de forma estereoselectiva *trans*-epóxidos vinílicos a partir de  $\alpha$ -alenoles ópticamente activos. La configuración del centro estereogénico adyacente al carbono  $\text{sp}^2$  está controlada por el impedimento estérico del centro estereogénico del  $\alpha$ -aleno. Además, es interesante comentar que incluso aumentando el impedimento estérico, por introducción de un grupo  $\text{R}^2$  más voluminoso, la reacción sigue proporcionando exclusivamente los ciclos de tres eslabones (Esquema I.8).<sup>15</sup>

**Esquema I.8**

Posteriormente con el fin de poder obtener 2,5-dihidrofuranos a partir de  $\alpha$ -alenoles, Ma y col. diseñaron una reacción catalizada por Pd(II), en la que una reacción de deshalopalaación regeneraba las especies catalíticas de Pd(II) (Esquema I.9).<sup>16</sup> Efectivamente, la reacción de acoplamiento entre bromuros alílicos y  $\alpha$ -alenoles catalizada por  $\text{PdCl}_2$ , permitió obtener 2,5-dihidrofuranos utilizando DMA como disolvente. Esta reacción es eficiente tanto para alcoholes primarios, como para secundarios y terciarios.

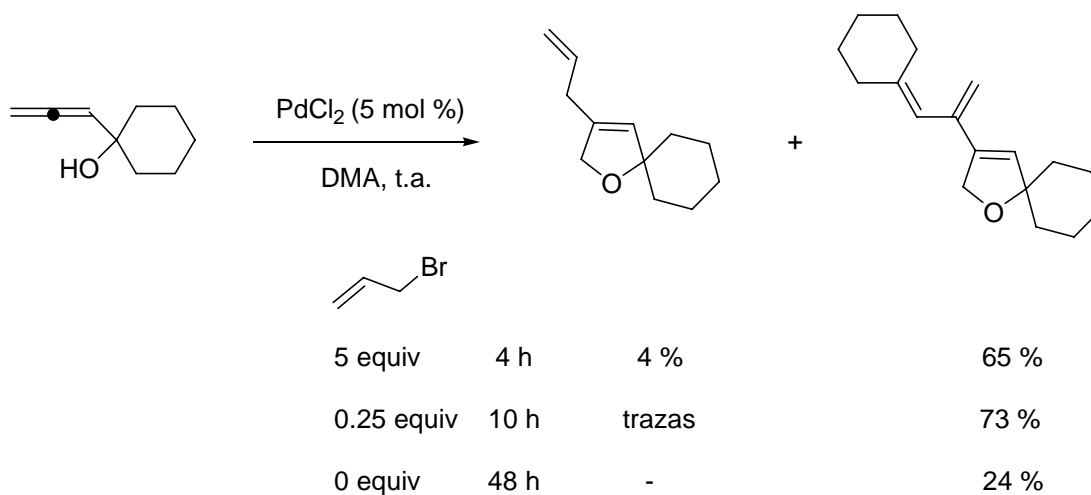
<sup>15</sup> Xu, D.; Xu, Y.; Li, L.; Ma, S. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 5012.

<sup>16</sup> Ma, S.; Gao, W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8933.



Esquema I.9

Los sustituyentes del resto alénico juegan un papel importante en esta reacción. Cuando se parte de alenoles sin sustituir en la subunidad alénica, se observa el producto de dimerización incluso en presencia de bromuro de alilo. Esto puede justificarse por la alta reactividad del resto alénico sin sustituir en comparación con el doble enlace carbono-carbono del bromuro de alilo (Esquema I.10).<sup>17</sup>

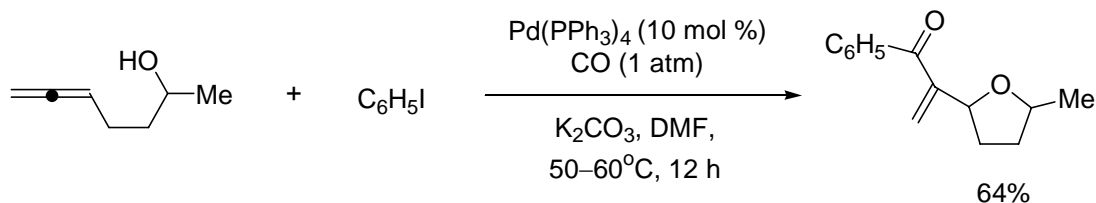


Esquema I.10

<sup>17</sup> Ma, S.; Gao, W. *J Org. Chem.* **2002**, 67, 6104.

**b) Reacciones de ciclocarbonilación**

Los alenoles tratados en las mismas condiciones que las utilizadas en reacciones con haluros orgánicos catalizadas por Pd(0), pero en presencia de monóxido de carbono, permiten obtener cetonas. Walkup y col. obtuvieron tetrahidrofuranonas a partir de  $\gamma$ -hidroxialenos (Esquema I.11).<sup>18</sup>

**Esquema I.11**

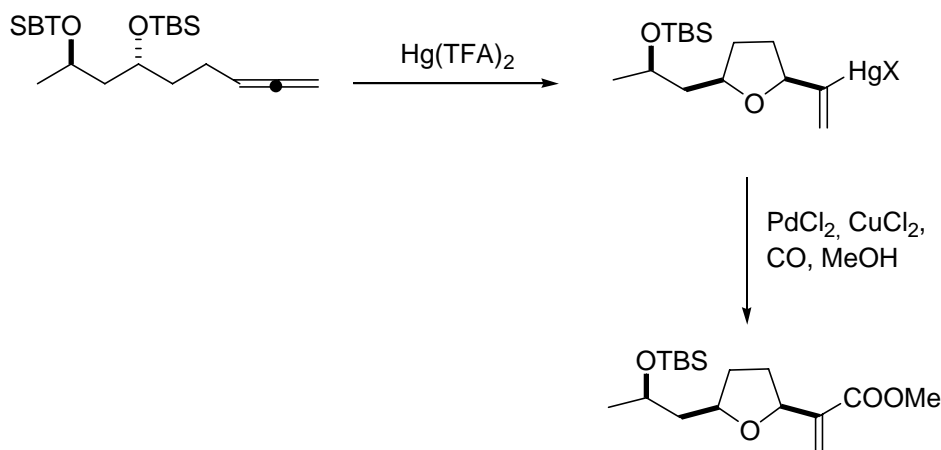
El mecanismo que permitiría explicar este proceso implicaría una especie intermedia  $\eta^3$  alílica (Esquema I.3), con la modificación de que tiene lugar una inserción de CO seguida de una adición oxidativa que genera una cetona.

El uso de paladio (II), monóxido de carbono y un alcohol (generalmente metanol) conduce a acrilatos sustituidos como productos de ciclación.

Walkup y col. describieron la formación de tetrahidrofuranos usando esta metodología.<sup>19</sup> Este grupo de investigación demostró que se obtenía una mejor estereoselectividad en la reacción cuando el proceso ocurría a través de una ciclación inducida por mercurio seguida de una carbonilación de la especie organomercurica (Esquema I.12). El mecanismo que se ha propuesto implica una oximercuriación-transmetalación (con paladio)-metoxicarbonilación.

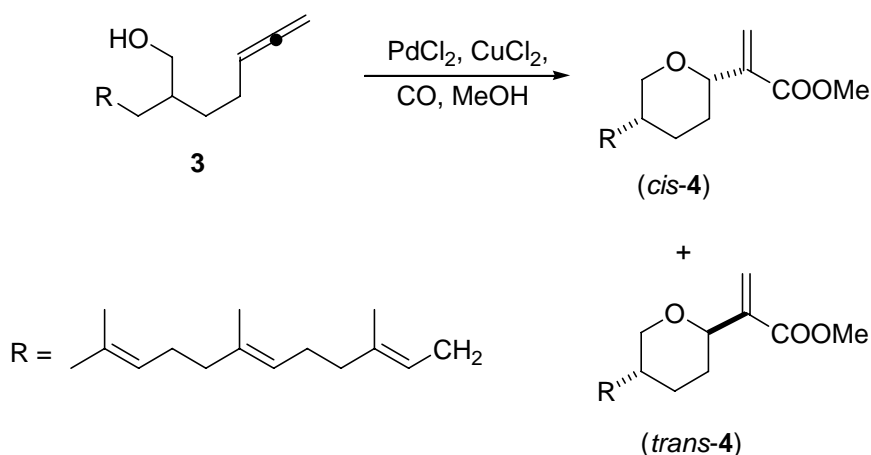
<sup>18</sup> Véase referencia 12.

<sup>19</sup> Walkup, R. D.; Park, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1597.



Esquema I.12

Por otro lado, Snider y He encontraron que la metodología también era efectiva para la obtención de anillos de seis miembros (Esquema I.13)<sup>20</sup>. Además, la ciclación del  $\delta$ -aleno **3**, preparado en cuatro pasos de reacción desde el bromuro de farnesilo, dio lugar a una mezcla de isómeros (6:1) del tetrahidropirano **4**. El isómero mayoritario, una vez aislado, se hidrolizó dando lugar al ácido ropaloico, que es una citotoxina producida por una esponja marina.



Esquema I.13

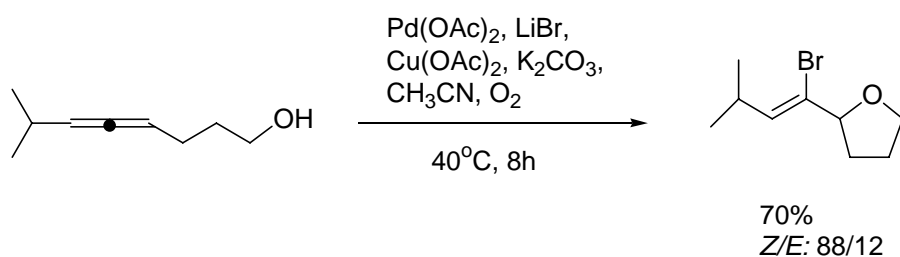
El mecanismo que se ha propuesto implica una coordinación  $\eta^2$  del aleno al paladio, seguido de un ataque nucleófilo del grupo hidroxilo del aleno dando lugar a una especie de vinilpaladio  $\eta^1$ . La posterior inserción de CO, seguida del ataque del alcohol, da lugar al producto resultante de la ciclación. Este proceso

<sup>20</sup> Snider, B. B.; He, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5453.

implica una reducción del paladio, por lo que para mantener la catálisis se adiciona Cu(II), como agente oxidante.<sup>21</sup>

c) Reacciones de oxibromociclación

Durante algunos años, el grupo de Bäckvall estudió la reacción de 1,3-dienos con catalizadores de paladio(II) en presencia de iones haluro. Este mismo protocolo resultó exitoso con los alenos (1,2-dienos) (Esquema I.14).<sup>22</sup>

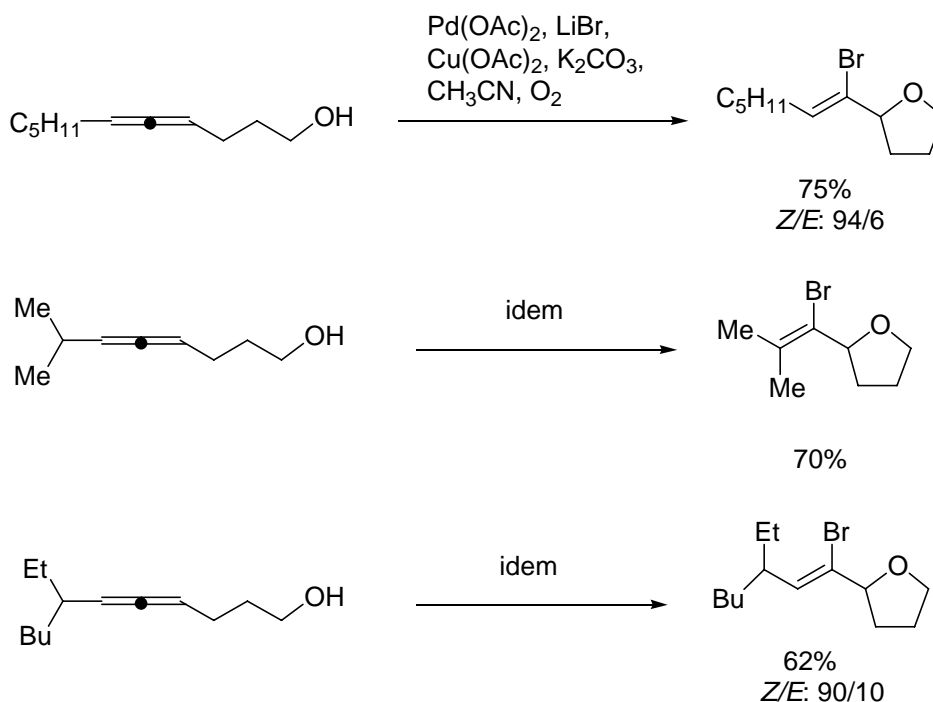


**Esquema I.14**

Para demostrar la generalidad de la reacción y estudiar el efecto de los sustituyentes en la estereoselectividad, la reacción se probó en diferentes  $\gamma$ -hidroxialenos, observándose que la estereoselectividad estaba de acuerdo con la de la reacción de bromolactonización, produciéndose de igual forma una disminución de la misma al aumentar el impedimento estérico del sustituyente en el aleno (Esquema I.15).

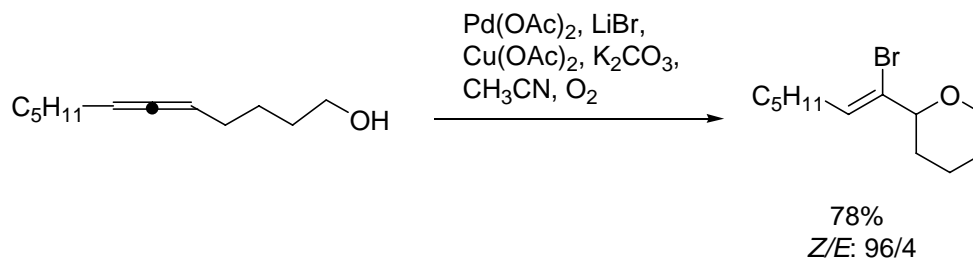
<sup>21</sup> Gallagher, T.; Davies, I. W.; Jones, S. W., Lathbury, D.; Mahon, M. F.; Molloy, K. C.; Shaw, R. W.; Vernon, P. J. *Chem. Soc; Perkin Trans. 1*, **1992**, 433.

<sup>22</sup> Véase referencia 9k.



Esquema I.15

De igual forma se aplicaron estas condiciones de reacción a  $\delta$ -alenoles, obteniéndose los tetrahidropiranos esperados (Esquema I.16).



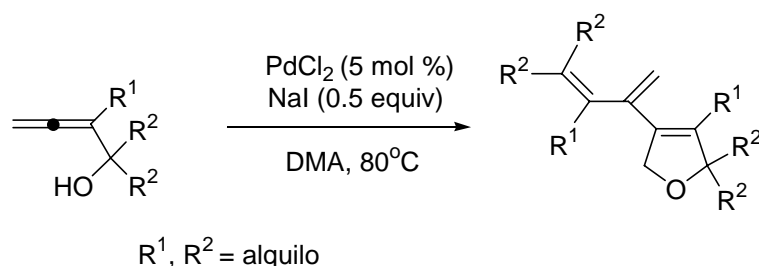
Esquema I.16

Estudios mecanísticos de la reacción indican que están involucrados dos complejos intermedios, un complejo  $\eta^2$  y un complejo  $\eta^3$ . De esta manera, el complejo  $\eta^2$  aleno-paladio sufre el ataque al carbono central por un haluro externo. Esto conduce a un  $\eta^3$  alil complejo que experimenta la ciclación en presencia de la base.

#### d) Reacciones de ciclación-homodimerización

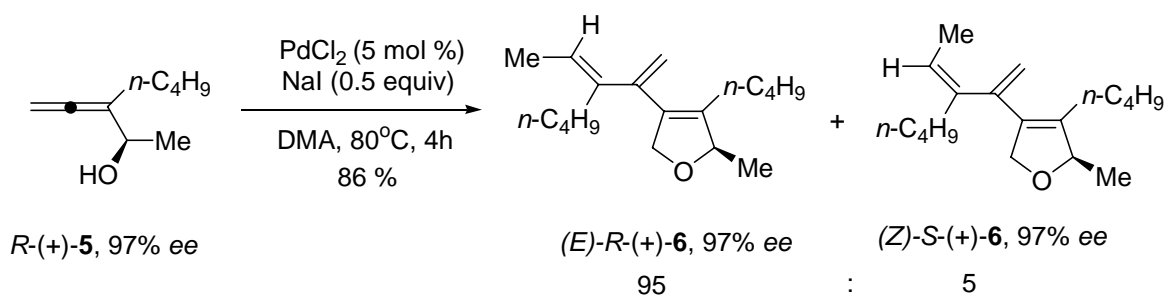
Las reacciones de dimerización-ciclación de dos funcionalidades alénicas catalizadas por metales de transición, han atraído la atención de los

químicos sintéticos durante los últimos años, debido a cuestiones como la transferencia de la quiralidad y la posibilidad de introducir diversidad molecular al variar los diferentes sustituyentes en el aleno de partida. Ma y col. describieron por primera vez la reacción de homodimerización-ciclación de  $\alpha$ -alenoles catalizada por el sistema  $\text{PdCl}_2/\text{NaI}$ , en la que una molécula de aleno sufre la ciclación y la otra forma una unidad 1,3-diénica y ayuda a regenerar la especie de  $\text{Pd(II)}$  catalíticamente activa. Esta reacción conduce a la formación de derivados de 2,5-dihidrofuranos (Esquema I.17).<sup>23</sup>



Esquema I.17

Cuando se parte de  $\alpha$ -alenoles secundarios, la formación del doble enlace  $\text{C}=\text{C}$  ocurre con alta estereoselectividad, dando lugar a los isómeros *E*. Además, cuando se utilizan  $\alpha$ -alenoles ópticamente activos, se alcanzan buenos excesos enantioméricos, lo que indica que en estas condiciones no se produce racemización (Esquema I.18).



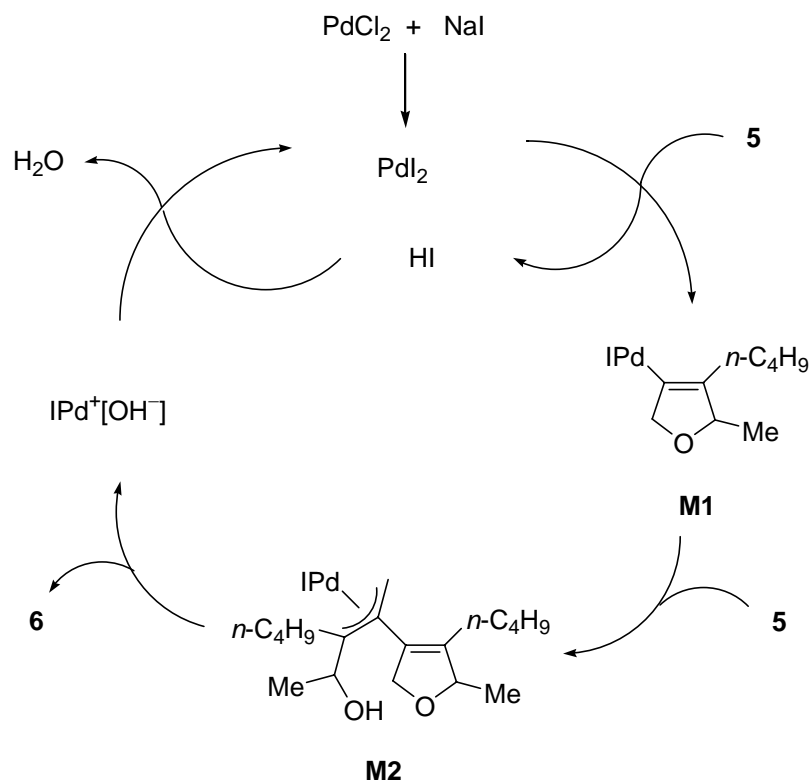
Esquema I.18

El mecanismo que se propuso fue el siguiente: la interacción del sustrato **5** con  $\text{PdI}_2$ , que se genera *in situ* a partir de  $\text{PdCl}_2$  y  $\text{NaI}$ , forma el intermedio 2,5-

<sup>23</sup> Deng, Y.; Yu, Y.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 585.



dihidrofuranilpaladio **M1** a través de una oxipaladación cíclica. A continuación, una carbopaladación regioselectiva de una segunda molécula de **5** con **M1** origina el intermedio  $\pi$ -alil paladio **M2** con alta regioselectividad. Seguidamente una *trans*- $\beta$ -eliminación de OH genera el producto final **6** y  $\text{IPd}^+[\text{OH}^-]$ , el cual finalmente regenera la especie catalíticamente activa,  $\text{PdI}_2$ , por reacción con el HI generado en el primer paso de reacción (Esquema I.19).



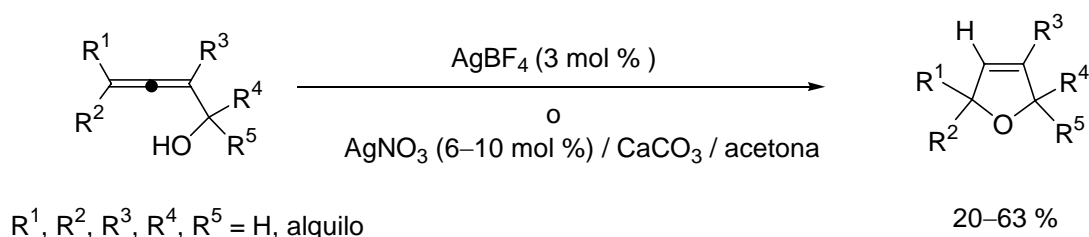
Esquema I.19

### I.1.2. Reacciones de cicloisomerización

Las cicloisomerizaciones son uno de los métodos más populares para la síntesis de carbo- y heterociclos. Inicialmente se usaban como materiales de partida alquenos y alquinos, aunque desde hace unos años se han descrito un gran número de cicloisomerizaciones de alenoles debido a la mayor reactividad de éstos. Entre los complejos metálicos más comúnmente utilizados para llevar a cabo estas cicloisomerizaciones hay que destacar las sales de  $\text{Ag(I)}$ ,  $\text{Pd(II)}$ ,  $\text{Hg(II)}$  y  $\text{Au(III)}$ , aunque también pueden usarse otros menos comunes derivados de  $\text{Rh(I)}$ ,  $\text{Cu(I)}$  y  $\text{La(III)}$ .

a) Reacciones catalizadas por Ag(I) y Hg(II)

Los primeros estudios sobre las reacciones de cicloisomerización de alenoles se llevaron a cabo utilizando mercurio como catalizador, aunque posteriormente Gelin y Albrand demostraron que esta reacción estaba limitada exclusivamente a alenoles que tenían sustituyentes alquilo.<sup>24</sup> La ventaja que presenta el uso de metales electrófilos como catalizadores con respecto al uso de ácidos fuertes es que el intercambio de protón, en la etapa de protodesmetalación, es más lento en el primer caso, lo que supone una mejora en la selectividad de la reacción. Se hicieron un gran número de estudios para encontrar otras especies metálicas que salvaran las limitaciones del mercurio, encontrando la Ag(I) como especie activa. Después de que Bertrand y col. observaran que inicialmente la plata era activa,<sup>25</sup> Olsson y Claesson desarrollaron un protocolo sintético útil para la formación de dihidrofuranos (Esquema I.20).<sup>26</sup>

**Esquema I.20**

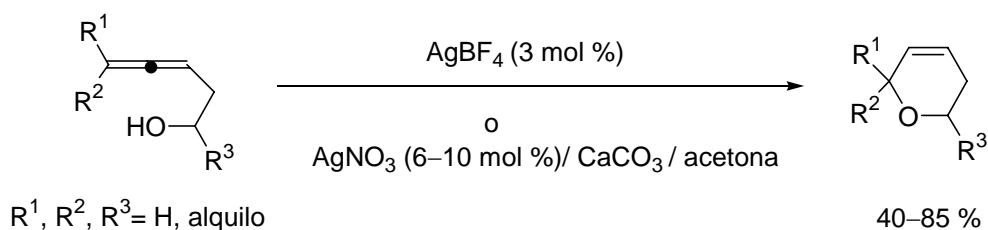
Así mismo, el alenol homólogo superior reacciona de igual forma según una ciclación 6-*endo-trig* al doble enlace externo del aleno, formándose el dihidropirano correspondiente (Esquema I.21).<sup>27</sup>

<sup>24</sup> a) Gelin, R.; Albrand, M.; Gelin, S. *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **1969**, 269, 241. b) Gelin, R.; Gelin, S.; Albrand, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 1946.

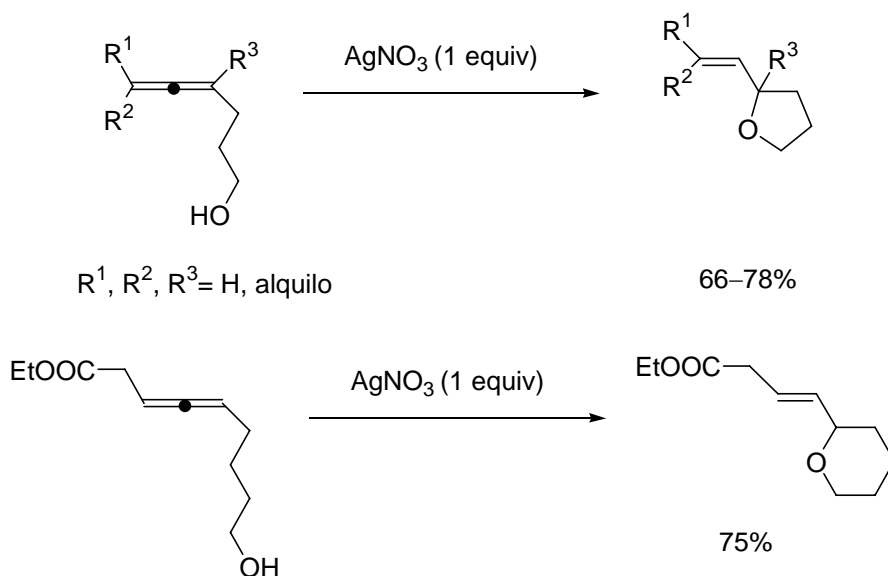
<sup>25</sup> Leandri, G.; Monti, H.; Bertrand, M. *Tetrahedron* **1974**, 30, 289.

<sup>26</sup> Olsson, L.-I.; Claesson, A. *Synthesis* **1979**, 743.

<sup>27</sup> a) Véase referencia 26. b) Audin, P.; Doutheau, A.; Ruest, L.; Gore, J. *Bull. Soc. Chim. Fr. II.* **1981**, 313. c) Chilot, J.-J.; Doutheau, A.; Gore, J. *Bull. Soc. Chim. Fr. II.* **1984**, 307.

**Esquema I.21**

Al aumentar la cadena entre el grupo hidroxilo y el aleno a tres átomos de carbono, se obtienen viniltetrahidropiranos, a través de una ciclación 5-*exo-trig* al doble enlace interno del aleno. En este caso, Gore y col. utilizaron cantidades estequiométricas de  $\text{AgNO}_3$ .<sup>28</sup> Del mismo modo, el aumento de la cadena hidrocarbonada entre el grupo hidroxilo y el aleno a cuatro carbonos, permite obtener viniltetrahidropiranos (Esquema I.22).<sup>29</sup>

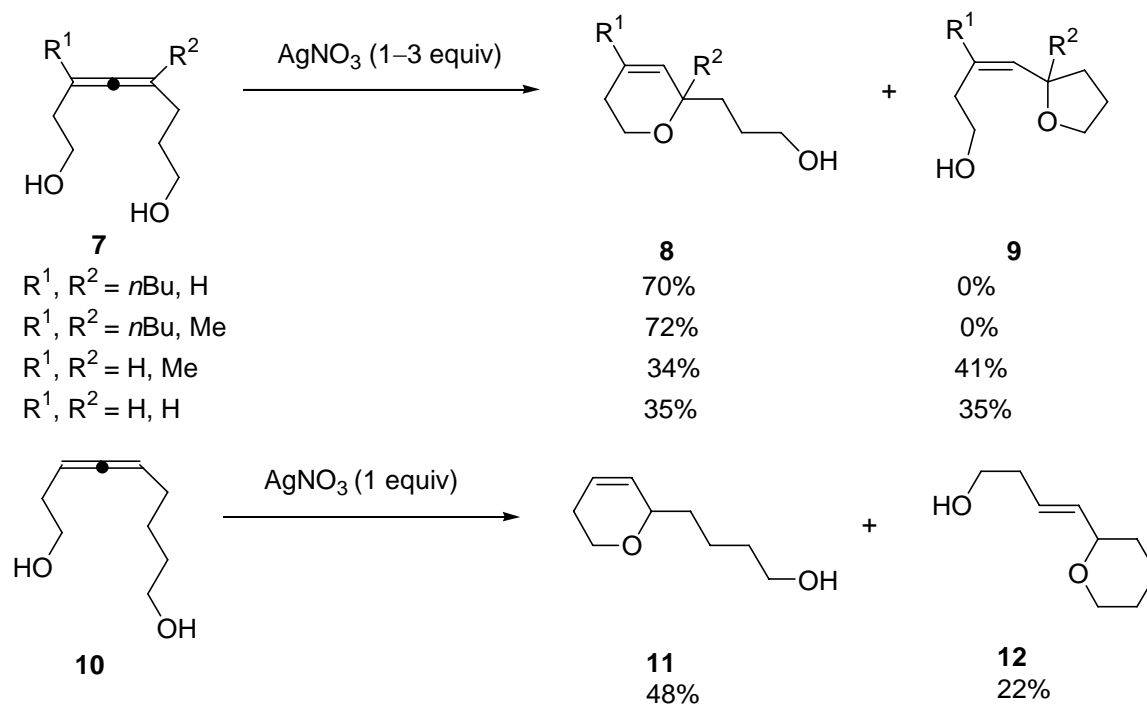
**Esquema I.22**

Del mismo modo, este grupo realizó una serie de experimentos para estudiar la competencia en la reactividad de dioles como **7**, observando primeramente que los resultados obtenidos con  $\text{AgNO}_3$  y  $\text{HgCl}_2$  eran análogos (Esquema I.23). Es obvio, que una ciclación selectiva al dihidropirano **8** depende de la cadena alquílica  $\text{R}^1$ , de forma que cuando  $\text{R}^1 = \text{H}$ , tanto para  $\text{R}^2 = \text{H}$  como

<sup>28</sup> a) Chilot, J.-J.; Doutheau, A.; Gore, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4693. b) Véase referencia 27c.

<sup>29</sup> Audin, P.; Doutheau, A.; Gore, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4337.

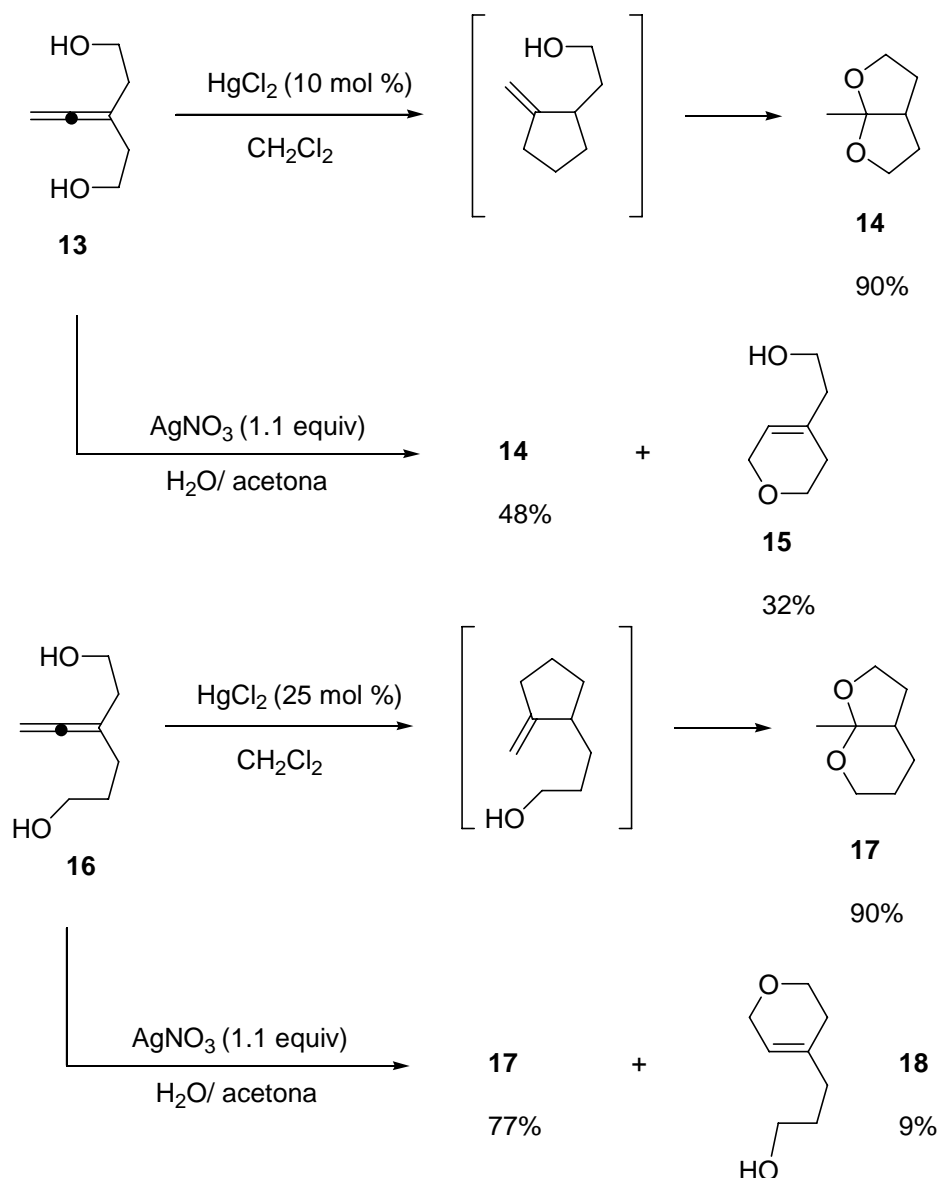
$R^2$  = alquilo, se obtiene una mezcla 1:1 del tetrahidropirano **8** y el tetrahidrofurano **9**. La reacción del compuesto **10**, con una cadena carbonada de cuatro carbonos, conduce a una mezcla 2:1 de los dihidropiranos **11** como producto mayoritario y **12** como minoritario.



Esquema I.23

Este mismo grupo llevó a cabo más estudios sobre dioles, en concreto sobre los compuestos **13** y **16**. Estos, en presencia de  $HgCl_2$  catalítico, generaban los correspondientes acetales bicíclicos **14** y **17**, mientras que en presencia de  $AgNO_3$  equimolecular, daban origen como productos mayoritarios a los acetales **14** y **17**, mientras que como productos minoritarios se obtenían los dihidropiranos **15** y **18** (Esquema I.24).<sup>30</sup>

<sup>30</sup> Chilot, J. J.; Doutheau, A. Gore, J.; Saroli, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 849.

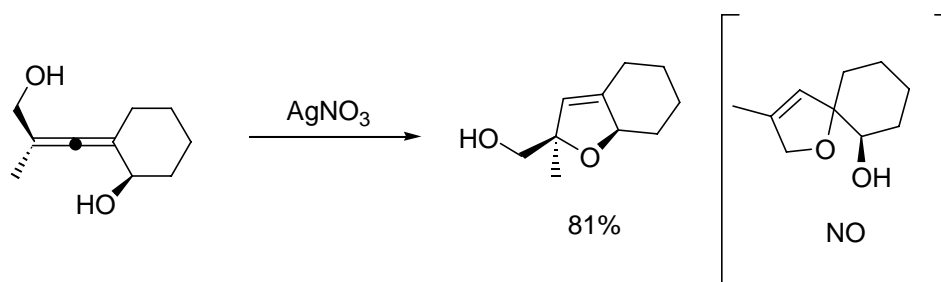


Esquema I.24

Por otro lado, Marshall y Pinney demostraron que la reacción de ciclación entre dos alenilcarbinos diferentes es altamente selectiva.<sup>31</sup> El alcohol secundario es el único que sufre la ciclación (Esquema I.25). Una posible explicación podría ser la complejación preferente de la  $\text{Ag(I)}$  con el doble enlace del aleno menos conjugado.<sup>32</sup>

<sup>31</sup> Marshall, J. A.; Pinney, K. G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7180.

<sup>32</sup> Marshall, J. A.; Wang, W.-j. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 960.



Esquema I.25

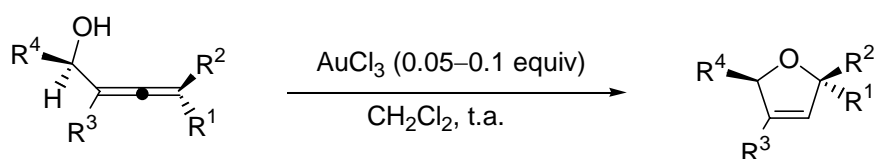
*b) Reacciones catalizadas por Au(III)*

El oro es un metal conocido desde tiempos inmemoriales, pues su descubrimiento data del año 5.000 a.c. El oro pertenece al grupo de metales “raros”, pero sin embargo es mucho más abundante que otros metales nobles como el platino, el rodio, y el paladio. A pesar de ser un metal inerte, sus aplicaciones en la química sintética están muy extendidas. Las aplicaciones del oro y sus sales en catálisis heterogénea son muy conocidas desde el siglo pasado, e incluso hoy en día juegan un papel muy importante en muchas transformaciones como la oxidación de monóxido de carbono a baja temperatura y la hidroclicación del etino. Sin embargo, en los últimos diez años el uso del oro en catálisis homogénea ha supuesto una revolución en la química fina. La peculiaridad de las sales de oro radica en su capacidad para activar los enlaces múltiples carbono-carbono, como un ácido de Lewis débil, permitiendo la formación de nuevos enlaces C-C, C-O, C-N y C-S por ataque nucleófilo al sistema insaturado activado. Además, el oro es un excelente catalizador para activar los enlaces C-H, por ejemplo de los compuestos aromáticos, abriendo una nueva posibilidad de generar enlaces carbono-carbono. Ocasionalmente las sales de oro en sus dos estados de oxidación, Au(I) y Au(III), son capaces de catalizar las mismas transformaciones, pero en otros muchos casos no se sabe que estado de oxidación es el activo catalíticamente. Además, los compuestos de oro se reducen con gran facilidad, difícilmente se oxidan y no tienen tendencia a dar  $\beta$ -eliminaciones de hidruro, lo que les diferencia del resto de metales utilizados en catálisis (paladio, platino,...). En este apartado haremos un repaso

por los trabajos de cicloisomerización de alenoles catalizados por sales de oro más relevantes de los últimos años.<sup>33</sup>

#### *b<sub>1</sub>) Cicloisomerizaciones de $\alpha$ -hidroxialenos*

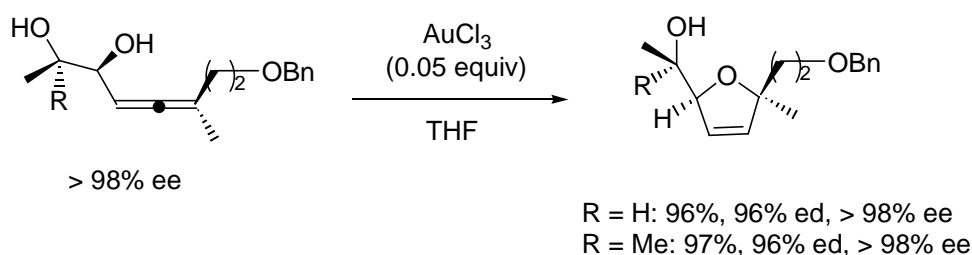
En el año 2001, Krause y col. llevaron a cabo por primera vez, la cicloisomerización de  $\alpha$ -hidroxialenos catalizada por  $\text{AuCl}_3$  obteniéndose 2,5-dihidrofuranos usando como disolvente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ó THF (Esquema I.26).<sup>34</sup>



$\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^4 = \text{COOEt}$ : 74%  
 $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^2 = n\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^4 = \text{COOEt}$ : 100%  
 $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^4 = \text{COOEt}$ : 94%  
 $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{OTBS}$ : 95%  
 $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = n\text{-hex}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{OTBS}$ : 65%  
 $\text{R}^1 = \text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{OMe}$ : 86%

**Esquema I.26**

La reacción exhibió una excelente estereoselectividad, y transcurrió sin pérdida de pureza óptica en el producto, así como sin participación de un segundo grupo hidroxilo en la posición  $\beta$ , cuando estaba presente (Esquema I.27).<sup>35</sup>



**Esquema I.27**

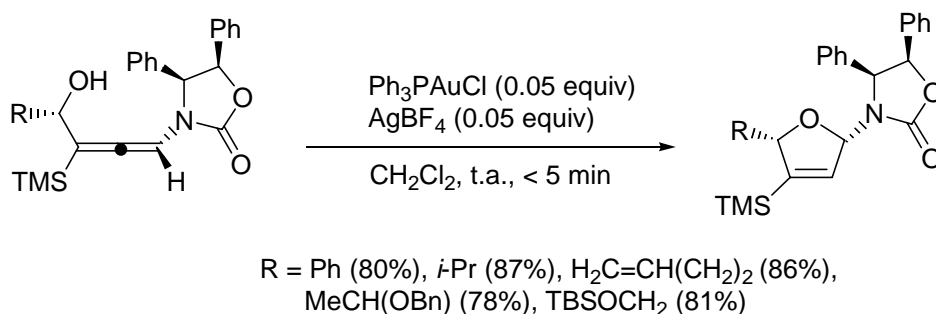
<sup>33</sup> Para una revisión de formación de enlaces C–O catalizadas por sales de oro, véase: Muzart, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5815.

<sup>34</sup> a) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2537. b) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A.; Cansius, J. *Synthesis* **2002**, 1759. c) Deutsch, C.; Gockel, B.; Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Synlett.* **2007**, 1790. d) Deutsch, C.; Hoffmann-Röder, A.; Domke, A.; Krause, N. *Synlett.* **2007**, 737. e) Volz, F.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1519.

<sup>35</sup> Véase referencia 34e.

Sin embargo, la eficacia en la transferencia de la quiralidad depende de los sustituyentes del sustrato, y en determinados casos es necesario una optimización de las condiciones de reacción para lograr alta eficacia.

La cicloisomerización de  $\alpha$ -alenoles también se puede llevar a cabo usando otros catalizadores de Au, tales como AuBr<sub>3</sub>, AuCl y complejos catiónicos de Au(I) (Esquema I.28).<sup>36</sup>



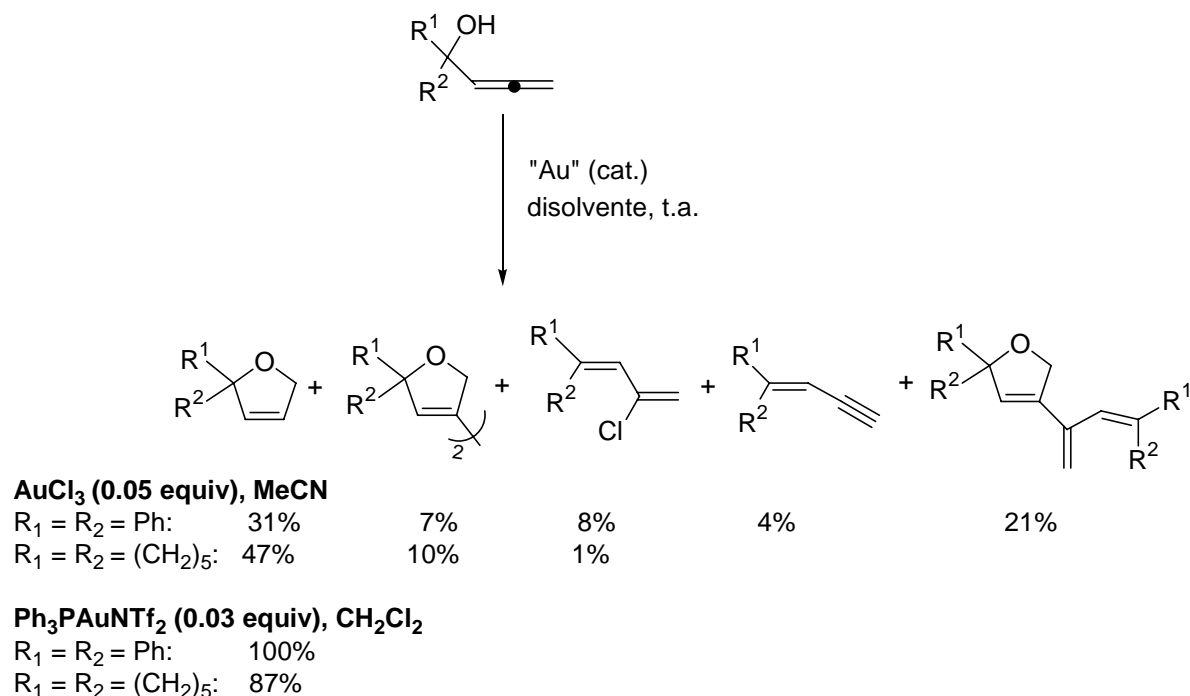
### Esquema I.28

Por otro lado, Hashmi y col. observaron la formación de una gran número de productos cuando llevaron a cabo la reacción de cicloisomerización de  $\alpha$ -alenoles terciarios en presencia de AuCl<sub>3</sub> como catalizador y acetonitrilo como disolvente. Sin embargo, se obtenían mayoritariamente los 2,5-dihidrofuranos cuando se utilizaba como catalizador otra sal de Au, como era el Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> en diclorometano (Esquema I.29).<sup>37</sup> El aumento de productos de acoplamiento obtenido era proporcional a la cantidad de oro utilizada, lo que implicaba la reducción *in situ* del catalizador de Au(III).

<sup>36</sup> a) Véase referencia 34c. b) Hyland, C. J. T.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8658.

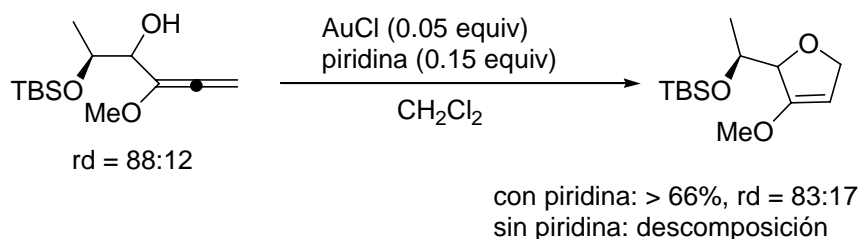
<sup>37</sup> Hashmi, A. S. K.; Blanco, M. C.; Fischer, D.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1387.





### Esquema I.29

Brasholz y Reissig, para llevar a cabo la ciclación del 2-(*tert*-butildimetilsilil-oxi)-4-metoxihexa-4,5-dien-3-ol catalizada por AuCl<sub>3</sub> necesitaron la presencia de piridina como aditivo, posiblemente para conservar la funcionalidad alenil o vinil éter (Esquema I.30).<sup>38</sup>



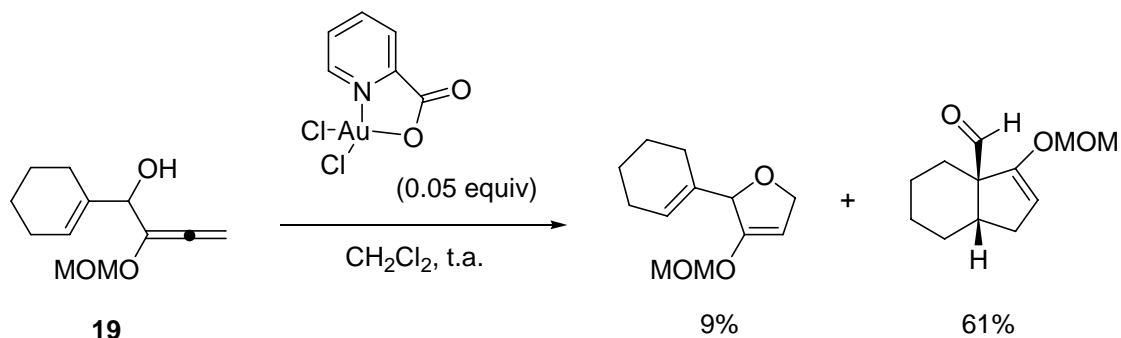
### Esquema I.30

Huang y Zhang, al estudiar la reacción de isomerización del 1-ciclohexenil-2-(metoximetiloxi)buta-2,3-dien-1-ol, **19**, observaron, a parte del dihidrofurano esperado, la formación de un biciclo fusionado como compuesto mayoritario (Esquema I.31).<sup>39</sup> La formación de este biciclo, se justifica según el

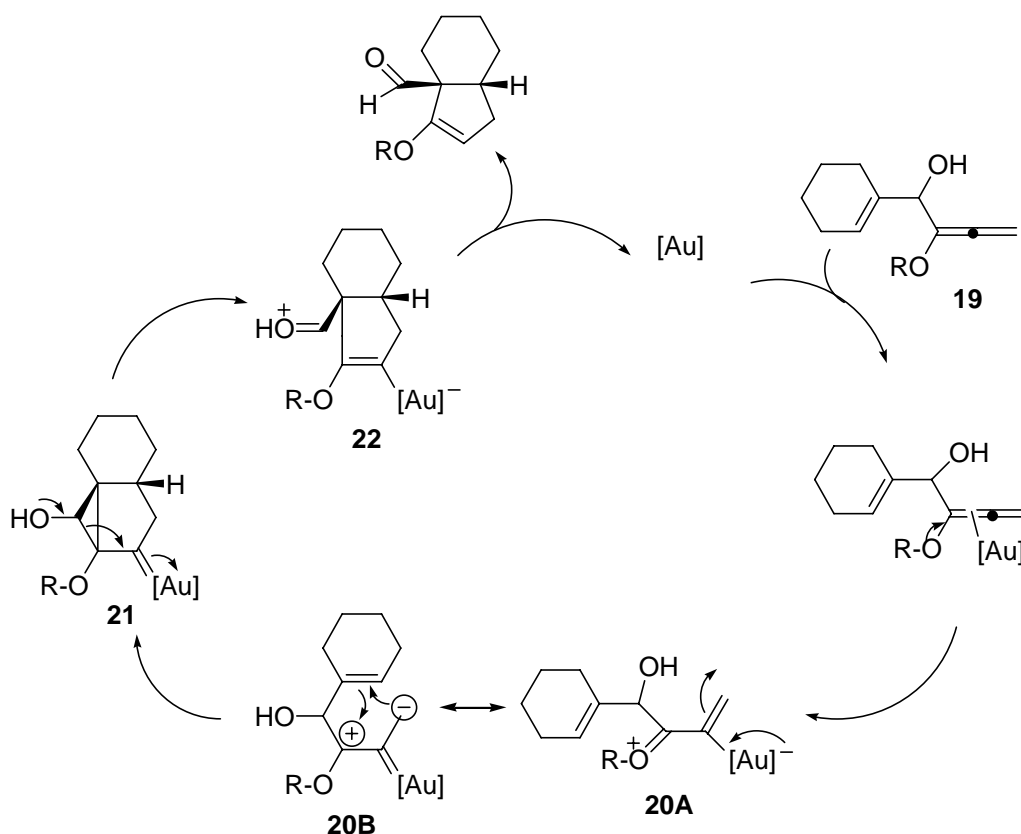
<sup>38</sup> Brasholz, M.; Reissig, H.-U. *Synlett*. **2007**, 1294.

<sup>39</sup> Huang, X.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6398.

mecanismo propuesto en el Esquema I.32; la coordinación selectiva del oro al doble enlace enólico del metoximetileter alénico generaría la especie **20A**, que estaría en resonancia con **20B**. A continuación tendría lugar una cicloadición 1,3-dipolar, que generaría la especie **21**. La fragmentación del anillo de ciclopropano asistida por el grupo hidroxilo, daría lugar al compuesto **22**, que posteriormente por protodesauración proporcionaría el biciclo y regeneraría el catalizador.

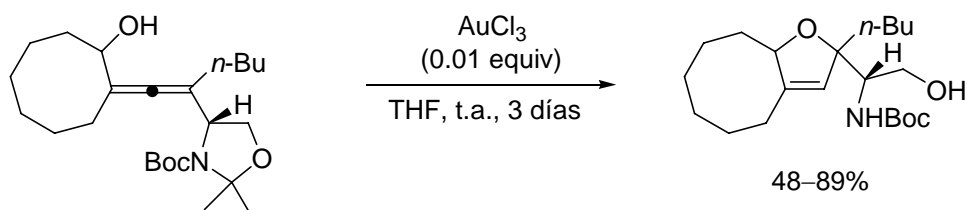


Esquema I.31



Esquema I.32

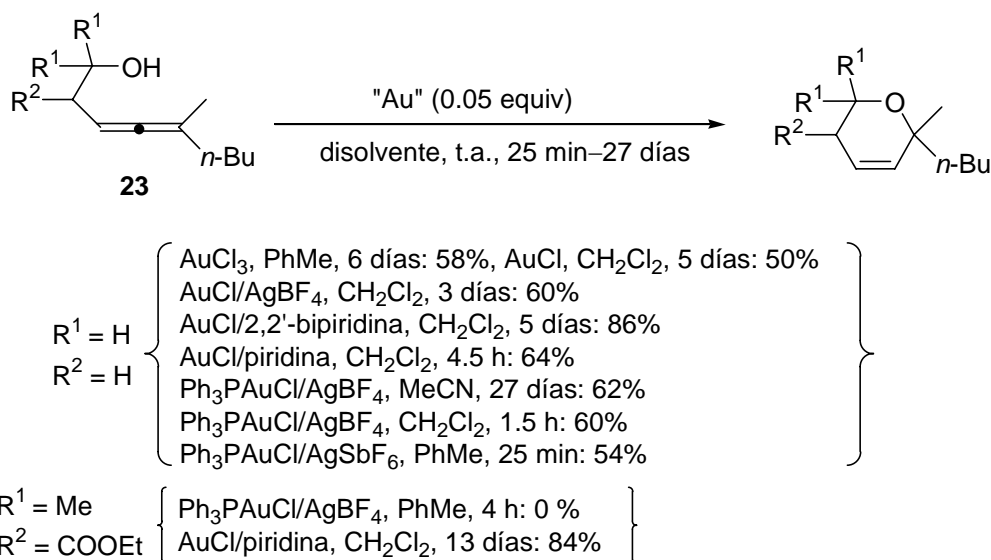
Según puede observarse en los ejemplos anteriores, numerosos grupos funcionales son compatibles con los catalizadores de Au. Sin embargo, la heterociclación recogida en el Esquema I.33, muestra la desprotección de la subunidad de oxazolidina en presencia de Au.<sup>40</sup>



**Esquema I.33**

### *b<sub>2</sub>) Cicloisomerizaciones de β-hidroxiclenos*

Gockel y Krause observaron, tras probar una serie de condiciones, que el tiempo de reacción para que tenga lugar una ciclación 6-*endo* del β-alenol **23**, depende tanto de la naturaleza del catalizador como del disolvente.<sup>41</sup> Además, cuando el β-alenol es terciario, y tiene un sustituyente ester en la posición alfa, es necesario variar el catalizador así como con el disolvente para que tenga lugar la ciclación. Cuando se parte de β-alenoles quirales, se transfiere completamente la quiralidad a los dihidropiranos obtenidos (Esquema I.34).

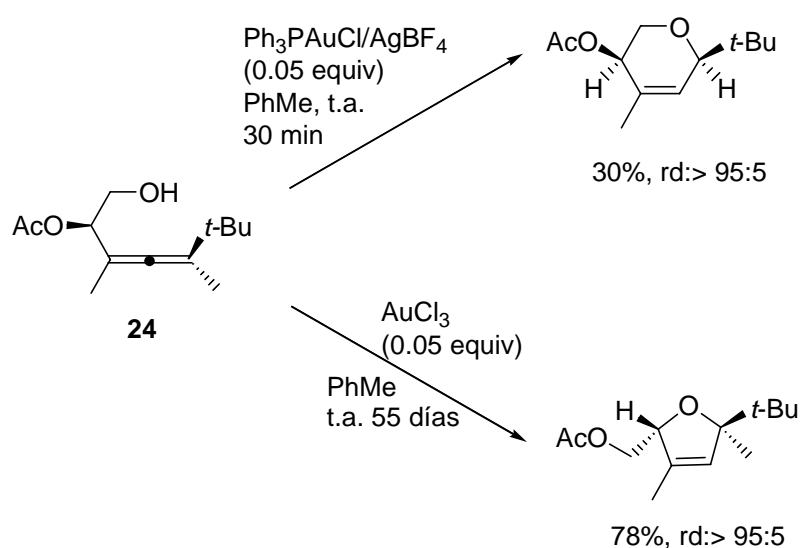


**Esquema I.34**

<sup>40</sup> Erdsack, J.; Krause, N. *Synthesis* **2007**, 3741.

<sup>41</sup> Gockel, B.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4485.

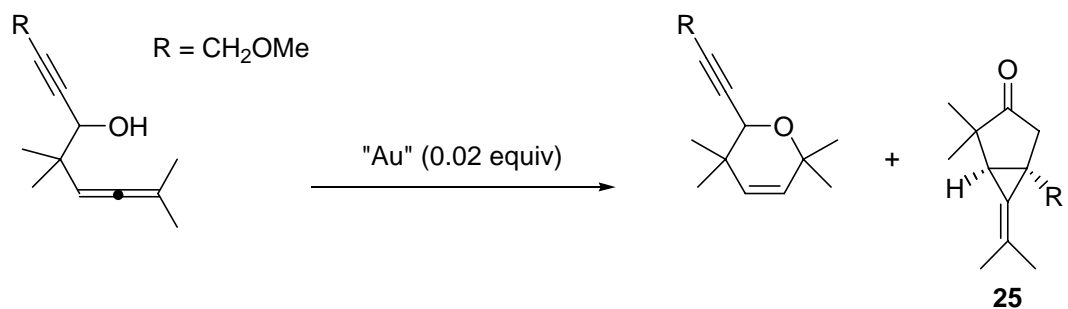
Por otro lado, el acetoxi  $\beta$ -alenol **24** proporciona el correspondiente dihidropirano cuando la reacción se lleva a cabo con  $\text{Ph}_3\text{PAuBF}_4$ , mientras que el tratamiento con  $\text{AuCl}_3$  proporciona el dihidrofurano; en ambos casos la reacción se lleva a cabo con el mismo disolvente y a temperatura ambiente (Esquema I.35). La formación del dihidrofurano se puede justificar por la migración del grupo acetilo del grupo hidroxilo secundario al primario, proceso probablemente catalizado por  $\text{Au(III)}$ , y posterior ciclación al correspondiente  $\alpha$ -alenol.



Esquema I.35

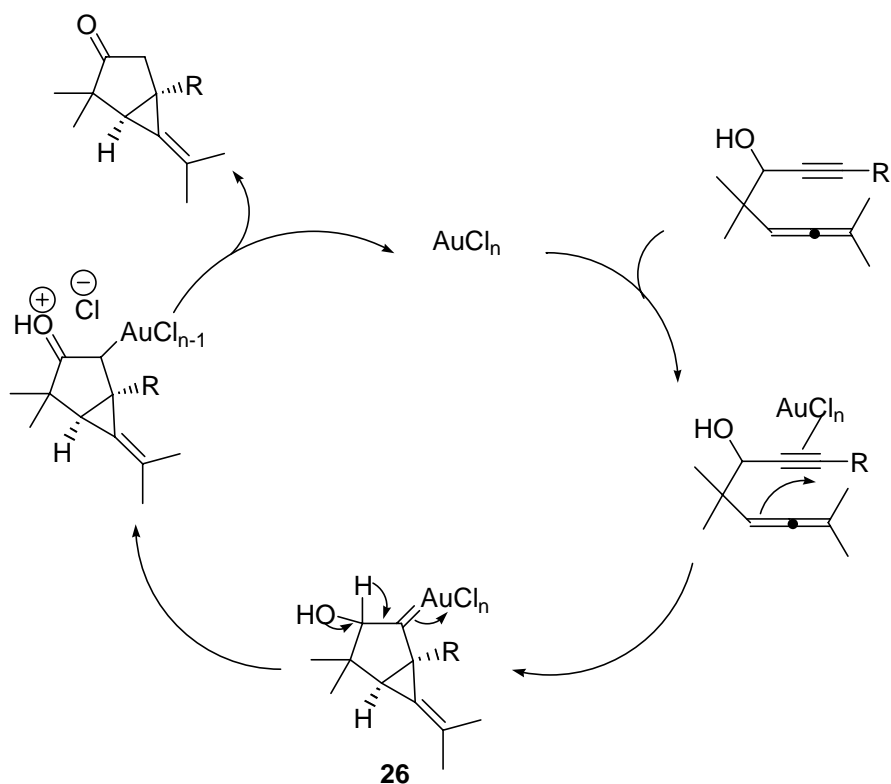
Cuando en la posición  $\beta$  del alenol se introduce un sustituyente alquinilo, modulando las condiciones de reacción se puede obtener, bien el dihidropirano correspondiente, bien el biciclo fusionado **25** (Esquema I.36). Esta transformación implicaría un ataque intramolecular del sustituyente alénico al triple enlace, y la formación del intermedio **26** (Esquema I.37).<sup>42</sup>

<sup>42</sup> Zriba, R.; Gandon, V.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1482.



AuCl o AuCl <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 6 h:	41–55%	0%
AuCl o AuCl <sub>3</sub> , PhMe, reflujo, 6h:	0%	45–58%
Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgBF <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflujo o PhMe, t.a., 1h	55–73%	0%

Esquema I.36

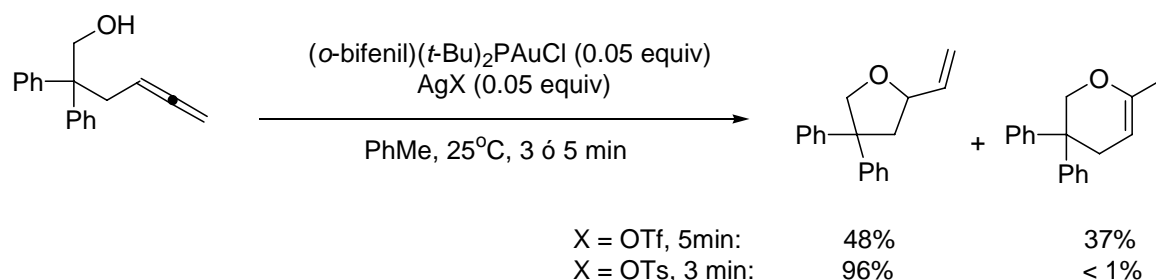


Esquema I.37

### *b<sub>3</sub>) Cicloisomerizaciones de $\gamma$ -hidroxialenos*

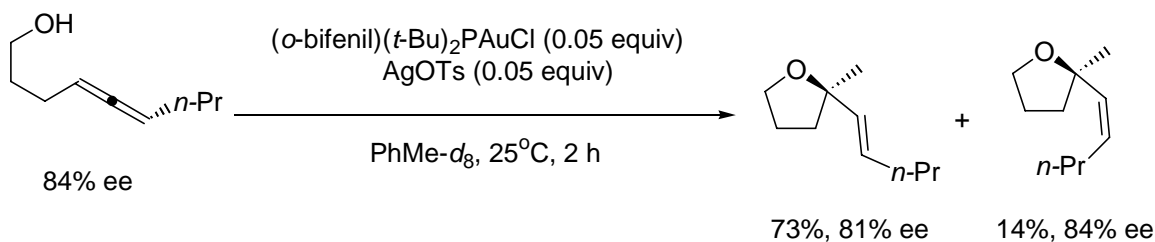
Widenhoefer y col. han descrito la obtención de una mezcla 1.3:1 de tetrahidrofuranos y dihidropiranos, partiendo de una serie de  $\gamma$ -alenoles, usando como catalizador una mezcla de (*o*-bifenil)(*t*-Bu)<sub>2</sub>PAuCl y AgOTf. El cambio de

AgOTf por AgOTs, que forma la especie catalítica de Au(I), permite obtener exclusivamente el oxaciclo de 5 miembros (Esquema I.38).<sup>43</sup>



**Esquema I.38**

En estas mismas condiciones, la hidroalcoxilación de un  $\gamma$ -alcohol enantioméricamente enriquecido, dio lugar a una mezcla de 2-alquenil-tetrahidrofuranos *E* y *Z*, con transferencia completa de la quiralidad (Esquema I.39).

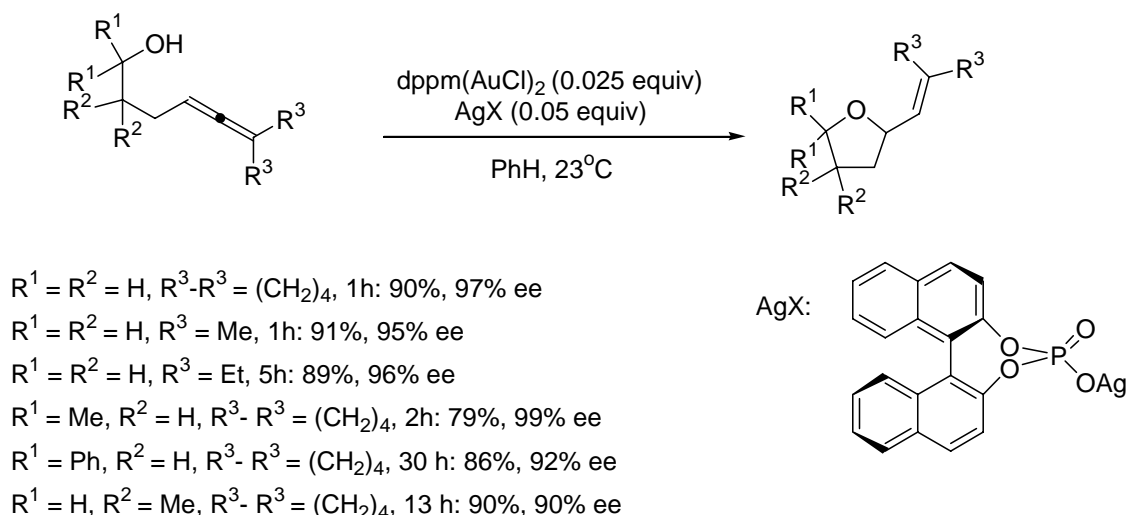


**Esquema I.39**

Del mismo modo se llevó a cabo la reacción en su versión asimétrica y usando un catalizador que contiene un ligando quiral, o bien contraiones quirales (Esquema I.40).<sup>44</sup>

<sup>43</sup> Zhang, Z.; Liu, C.; Zinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9066.

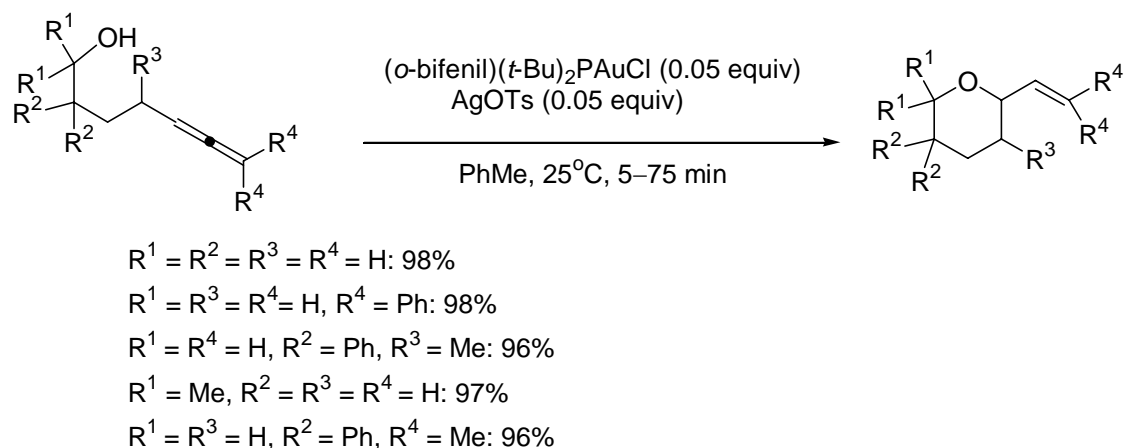
<sup>44</sup> a) Zhang, Z.; Widenhoefer, R. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 283. b) Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, 317, 496.



### Esquema I.40

#### *b<sub>4</sub>) Cicloisomerizaciones de $\delta$ -hidroxialenos*

Un gran número de tetrahidropiranos se han preparado partiendo de sus correspondientes  $\delta$ -hidroxialenos, pudiendo ser éstos quirales o aquirales (Esquema I.41).<sup>45</sup>



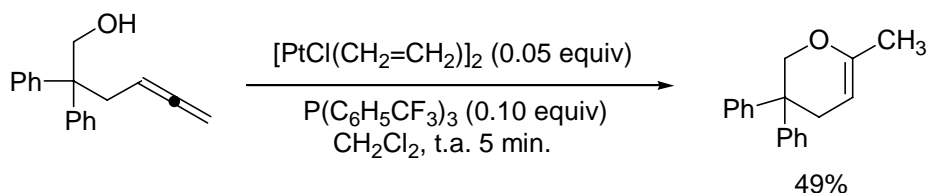
### Esquema I.41

#### *c) Reacciones catalizadas por Pt(II)*

Pocos son los procesos de cicloisomerización que aparecen en la bibliografía en los que la especie catalítica activa esté basada en un catalizador

<sup>45</sup> Véanse referencias 43 y 44.

de platino. El primer ejemplo de este tipo de catálisis fue llevado a cabo por el grupo de investigación de Widenhoefer el cual lo aplicó a hidroalcox ciclaciones de alquenoles.<sup>46</sup> Este mismo grupo, en un estudio sobre cicloisomerización de alenoles catalizada por Au(I),<sup>47</sup> utilizó un catalizador de Pt(II) para llevar a cabo la cicloisomerización de  $\gamma$ -alenoles (Esquema I.42).



**Esquema I.42**

Esta reacción es muy rápida y selectiva puesto que no se observa la formación del producto de ciclación resultante del ataque del grupo hidroxilo al carbono interno del aleno. Se trata de una catálisis nueva de la que todavía no se ha explorado su mecanismo y su compatibilidad con diferentes grupos funcionales.

*d) Reacciones catalizadas por La(III)*

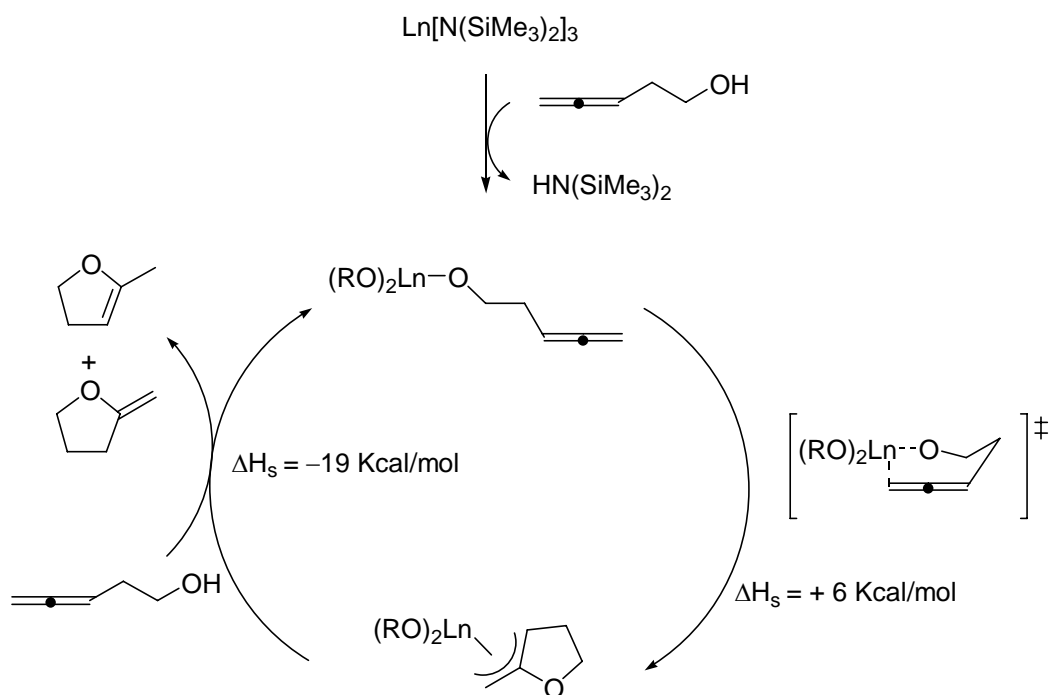
Los complejos organolantánidos son conocidos por ser catalizadores muy activos en las reacciones de hidrofuncionalización. Su versatilidad en reacciones de hidroaminación e hidrofosforación, hizo preguntarse a ciertos autores si estos catalizadores también serían eficientes para llevar a cabo reacciones de hidroalcoxilación en alenoles. En este sentido, los estudios teóricos llevados a cabo predecían que estos procesos eran exotérmicos (Esquema I.43).<sup>48</sup>

<sup>46</sup> Qian, H.; Han, X.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9536.

<sup>47</sup> Véase referencia 43.

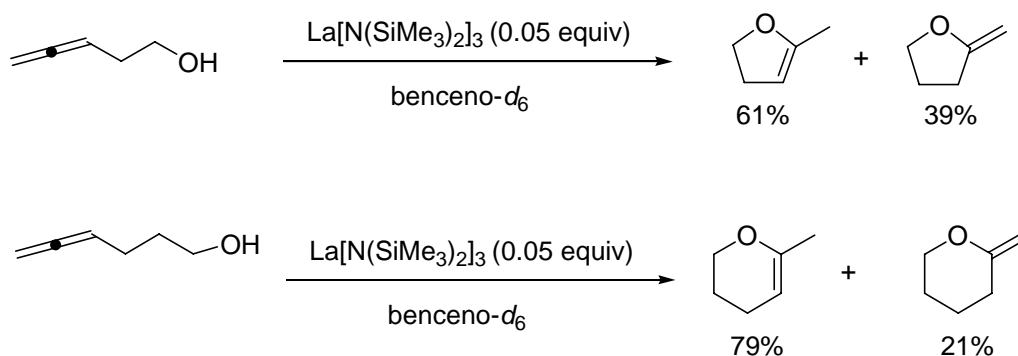
<sup>48</sup> Yu, X.; Seo, S.-Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7244.





Esquema I.43

Marks y col. han llevado a cabo la oxidación intramolecular eficaz y selectiva de alenoles, usando catálisis homogénea de lantano (Esquema I.44).<sup>49</sup>



Esquema I.44

A diferencia de las ciclaciones llevadas a cabo con otros metales de transición que implican un ataque nucleófilo al sistema  $\pi$ -activado, en este caso,

<sup>49</sup> Véase referencia 48.

se piensa que tiene lugar una inserción del doble enlace C=C al enlace La–O, si bien su mecanismo no ha sido aún establecido.

## **I.2. REACCIONES DE HIDROALCOXILACIÓN DE ALQUINOLES**

El uso de metales de transición para formar oxacarbenos cíclicos fue descubierto por primera vez en 1970 por Chisholm y Clark.<sup>50</sup> Antes del año 1993, las reacciones de cicloisomerización de alquinoles para formar éteres enólicos cíclicos implicaban dos pasos de reacción: en primer lugar se formaba el oxacarbeno, y luego el metal era reemplazado por una base obteniéndose el éter enólico.<sup>51</sup> No fue hasta el año 1993, cuando el grupo de McDonald consiguió la formación de oxaciclos por ciclación de alquinoles, catalizada por metales de transición, en un único paso de reacción.<sup>52</sup> En lo que sigue analizaremos algunas de las reacciones de hidroalcoxilación de alquinoles más relevantes de los últimos años, catalizadas por diferentes metales de transición.

### **I.2.1. Reacciones catalizadas por W y Mo**

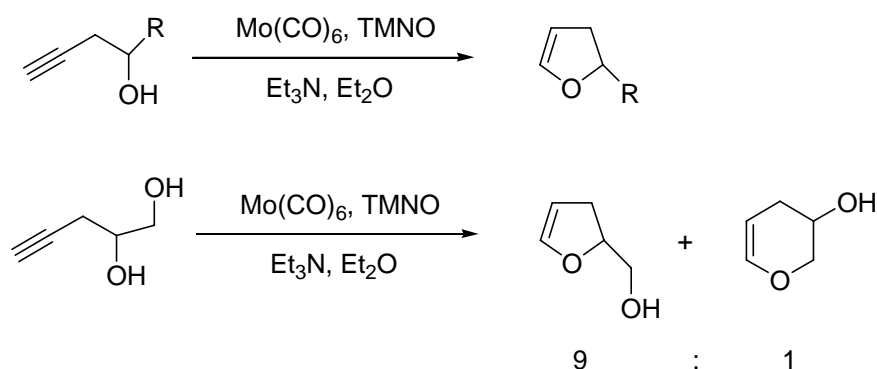
McDonald y col. describieron por primera vez un procedimiento que permitía obtener 2,3-dihidrofuranos por ciclación de alquinoles en un único paso de reacción, utilizando un complejo de molibdeno como catalizador. En este mismo trabajo, el pent-4-in-1,2-diol dio lugar a una mezcla (9:1) del dihidrofurano y dihidropirano correspondientes (Esquema I.45).<sup>53</sup>

<sup>50</sup> Chisholm, M. H.; Clark, H. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 763.

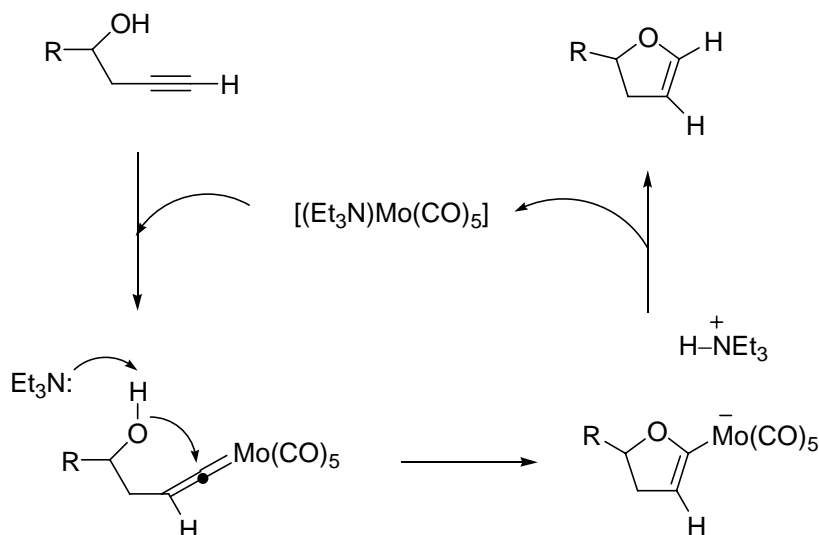
<sup>51</sup> Casey, C. P.; Anderson, R. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 895.

<sup>52</sup> McDonald, F. E.; Connolly, C. D.; Gleason, M. M.; Towne, T. B.; Treiber, K. D. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6952.

<sup>53</sup> Véase referencia 52.

**Esquema I.45**

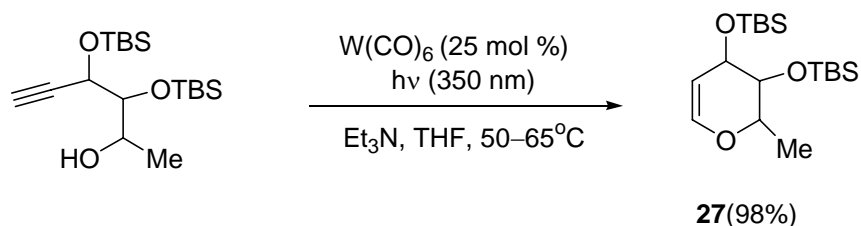
El mecanismo que explica esta ciclación es el que se muestra en el Esquema I.46.

**Esquema I.46**

La ciclación catalizada por molibdeno está restringida a la formación de anillos de cinco miembros. Por el contrario, en el año 1996, el grupo de McDonald encontró que los complejos de wolframio daban mejores resultados para la formación de dihidropiranos.<sup>54</sup> Se necesitaba una cantidad estequiométrica del complejo previamente preparado,  $\text{W(CO)}_5\cdot\text{THF}$ , para formar los carbenos a temperatura ambiente, que se transformaron en los correspondientes

<sup>54</sup> McDonald, F. E.; Bowman, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4675.

dihidropiranos en presencia de trietilamina.<sup>55</sup> Este proceso, que ocurría en una única etapa de reacción, se aplicó a la síntesis de oligosacáridos.<sup>56</sup> Esta reacción de cicloisomerización, sufrió un avance cuando se descubrió que si se calentaba la mezcla a una temperatura de 50–65°C mientras se irradiaba a 350 nm en presencia de trietilamina y una cantidad catalítica de  $W(CO)_6$  (25 mol %), se obtenía el glicol **27** con un rendimiento excelente (Esquema I.47).<sup>57</sup>



**Esquema I.47**

Experimentos posteriores indicaron que la irradiación era necesaria, puesto que es la encargada de descomplejar en el catalizador la amina del  $W(CO)_6$ , proporcionando de esta manera un sitio libre de ataque al alquino.<sup>58</sup> El uso de DABCO como base dio los mismos resultados que la trietilamina, y presentaba la ventaja de que se podía reducir la cantidad de catalizador  $W(CO)_6$  (10 mol %).<sup>59</sup>

La mayor parte de los sustratos se isomerizaban a sus correspondientes dihidropiranos, demostrando excelentes selectividades para la ciclación *endo*. Sin embargo, existen indicios que establecen que la configuración relativa del carbono C3 unido al alquino puede tener cierta importancia en la relación *exo*- y *endo*- de los productos de ciclación obtenidos.<sup>60</sup> Así cuando se llevó a cabo la cicloisomerización del 1-alquino-5-ol **28** catalizada por W, a temperatura ambiente se favorecía la formación del anillo de cinco miembros (ciclación *exo*), mientras

<sup>55</sup> McDonald, F. E.; Zhu, H. Y. H. *Tetrahedron* **1997**, 53, 11061.

<sup>56</sup> McDonald, F. E.; Zhu, H. Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4246.

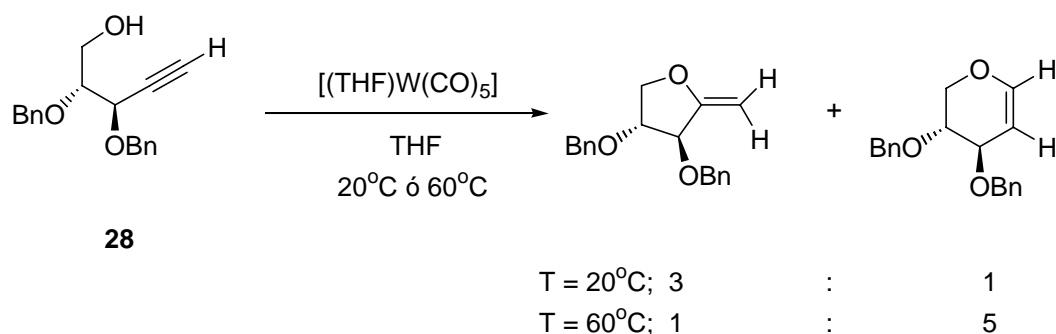
<sup>57</sup> McDonald, F. E.; Reddy, K. S.; Díaz, Y. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4304.

<sup>58</sup> Kirtley, S. W. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1982**, 3, 1079.

<sup>59</sup> a) McDonald, F. E.; Reddy, K. S. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 444. b) McDonald, F. E.; Reddy, K. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3653. c) Cutchins, W. W.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2002**, 4, 749. d) McDonald, F. E.; Wu, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3979.

<sup>60</sup> Véase referencia 57.

que se obtenía mayoritariamente el anillo de seis miembros (ciclación *endo*) cuando la reacción tuvo lugar a 60°C (Esquema I.48).<sup>61</sup>

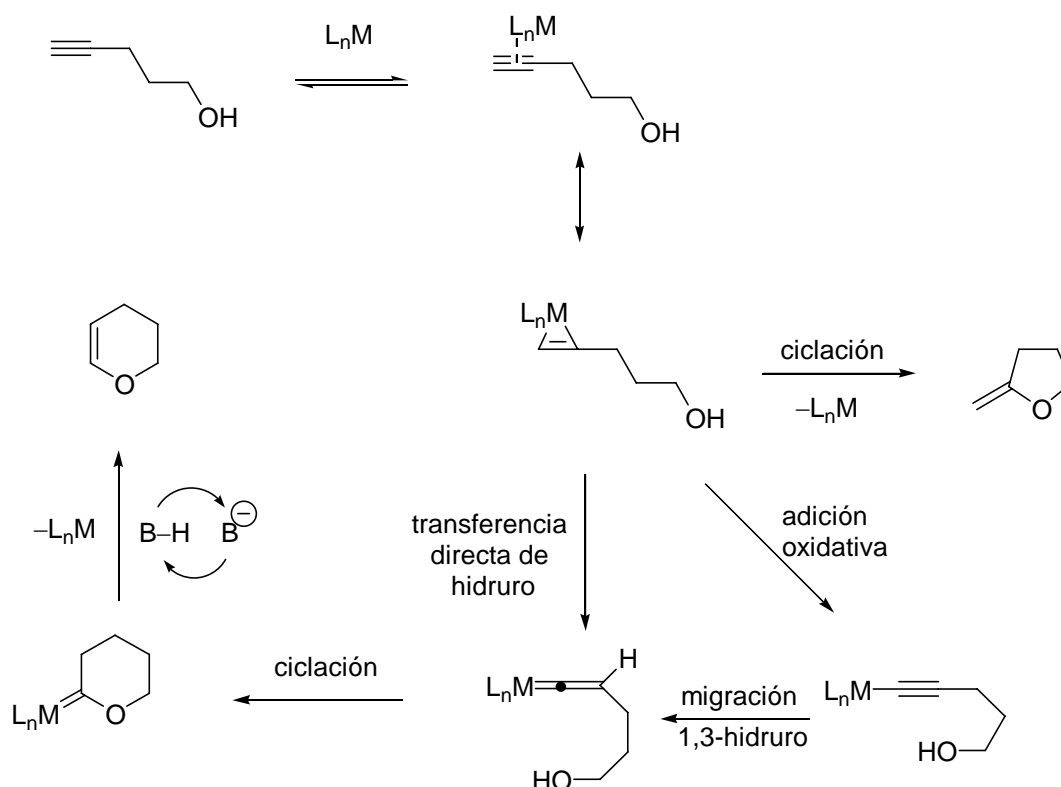


**Esquema I.48**

La participación de una ruta de ciclación *exo* se puede justificar a través del mecanismo propuesto en el Esquema I.49. McDonald y Morokuma realizaron unos cálculos computacionales en los que explicaban que la formación del producto *endo* era más favorable que el *exo* debido a que la barrera energética en la ciclación *exo*, no se veía afectada por la presencia del catalizador, mientras que sí se rebajaba mucho en el caso de la *endo*. Estos cálculos no explicaban el papel de la base en el mecanismo.<sup>62</sup>

<sup>61</sup> McDonald, F. E. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3103.

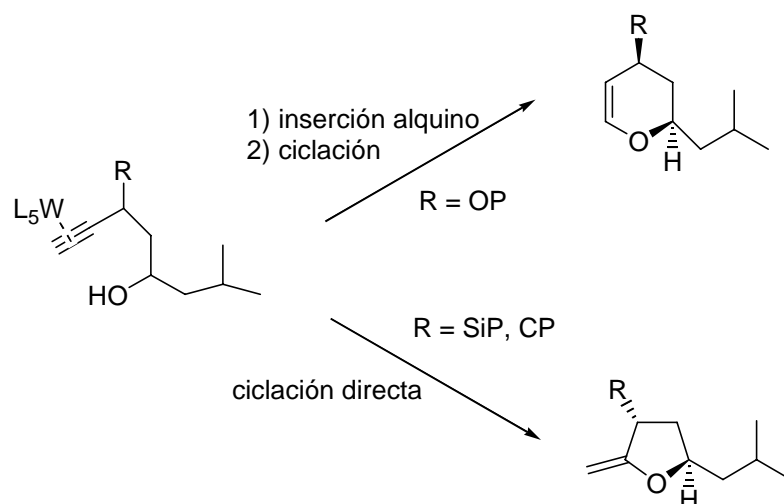
<sup>62</sup> Sheng, Y.; Musaev, D. G.; Reddy, K. S.; McDonald, F. E.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4149.



Esquema I.49

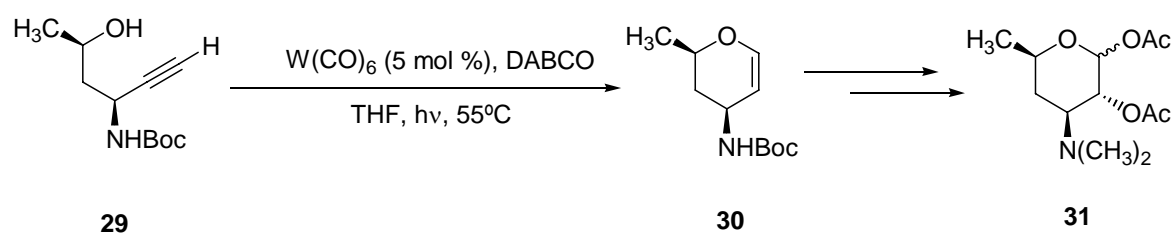
Estudios posteriores, llevados a cabo por Wipf y col. demostraron que la relación de los productos *endo/exo* obtenida en la ciclación catalizada por W, está directamente relacionada con la sustitución en la posición propargílica. Es consecuencia directa de la quelación de este grupo con el metal: cuando en la posición C3 hay un sustituyente oxigenado, no hay prácticamente inserción del metal en el alquino, produciéndose mayoritariamente el dihidrofurano (ciclación *exo*), mientras que cuando el sustituyente es carbonado o un silil éter voluminoso, se favorece la formación del dihidropirano (ciclación *endo*) (Esquema I.50).<sup>63</sup>

<sup>63</sup> Wipf, P.; Gram., T. H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8798.



Esquema I.50

Las ciclaciones de alquinoles catalizadas por Mo y W son compatibles con un gran número de funcionalidades, entre las que destacan las amidas y los carbamatos. Sin embargo, sustituyentes como ésteres, fenoles o tiofenoles en posición C3 no son compatibles con esta cicloisomerización, porque dan eliminación en lugar de la ciclación. Estas ciclaciones se han utilizado como pasos sintéticos intermedios para la síntesis de una gran variedad de productos naturales. Por ejemplo, McDonald y col. llevaron a cabo la síntesis estereoselectiva de la D-desosamina **31** partiendo del glicial **30**, el cual se preparó a partir del correspondiente aminoalquino **29** por cicloisomerización catalizada por  $W(CO)_6$  (Esquema I.51).<sup>64</sup>



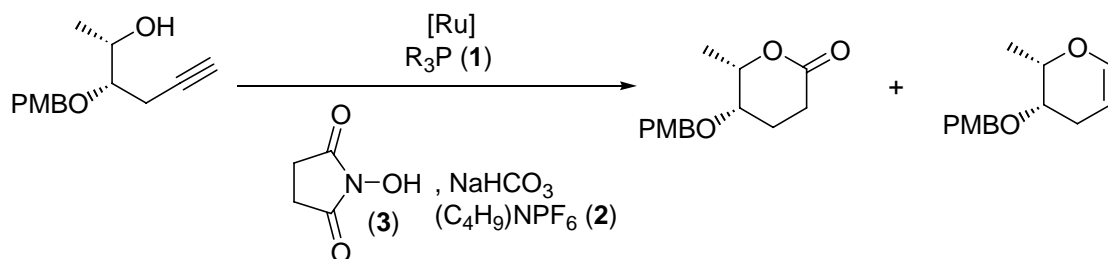
Esquema I.51

<sup>64</sup> Davidson, M. H.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1601.

### 1.2.2. Reacciones catalizadas por Ru y Rh

El estudio de la preparación y propiedades de los complejos viniliden-organometálicos generados a partir de alquinos terminales, ha atraído la atención de un gran número de químicos orgánicos en los últimos años. Con anterioridad, eran pocos los procesos que permitían su preparación en condiciones catalíticas. El primer ejemplo fue la adición a alquinos terminales de alcoholes alílicos, catalizada por Ru, para generar cetonas  $\beta$ ,  $\gamma$ -insaturadas.<sup>65</sup> Esto supuso el inicio del desarrollo de un gran número de procesos que implicaban catálisis basada en rutenio.<sup>66</sup> Dentro de estos procesos cabe destacar aquellos que implican la síntesis de heterociclos oxigenados catalizados por complejos de rutenio.

Trost y col. desarrollaron un sistema catalítico basado en  $\text{CpRu}[(p\text{-CH}_3\text{O}_6\text{H}_4)_3\text{P}]_2\text{Cl}$ , y exceso de  $(p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4)_3\text{P}$  que permitía transformar alcoholes bishomopropargílicos en  $\delta$ -lactonas a través de una ciclación oxidativa. Curiosamente, un pequeño cambio en el catalizador,  $\text{CpRu}[(p\text{-FP}_6\text{H}_4)_3]_2\text{Cl}$  reconducía la reacción hacia la obtención de dihidropiranos a través de una reacción de cicloisomerización (Esquema I.52).<sup>67</sup>



15 mol % [Ru]; 60 mol % **1**; P; Ar = *o*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 45 mol % **2**;

6 equiv **3**; 2 equiv NaHCO<sub>3</sub>, 18h

67%

7%

5 mol % [Ru]; 20 mol % **1**; P; Ar = *o*-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 15 mol % **2**;

50 mol % **3** (sal sódica), 24h

6%

67%

**Esquema I.52**

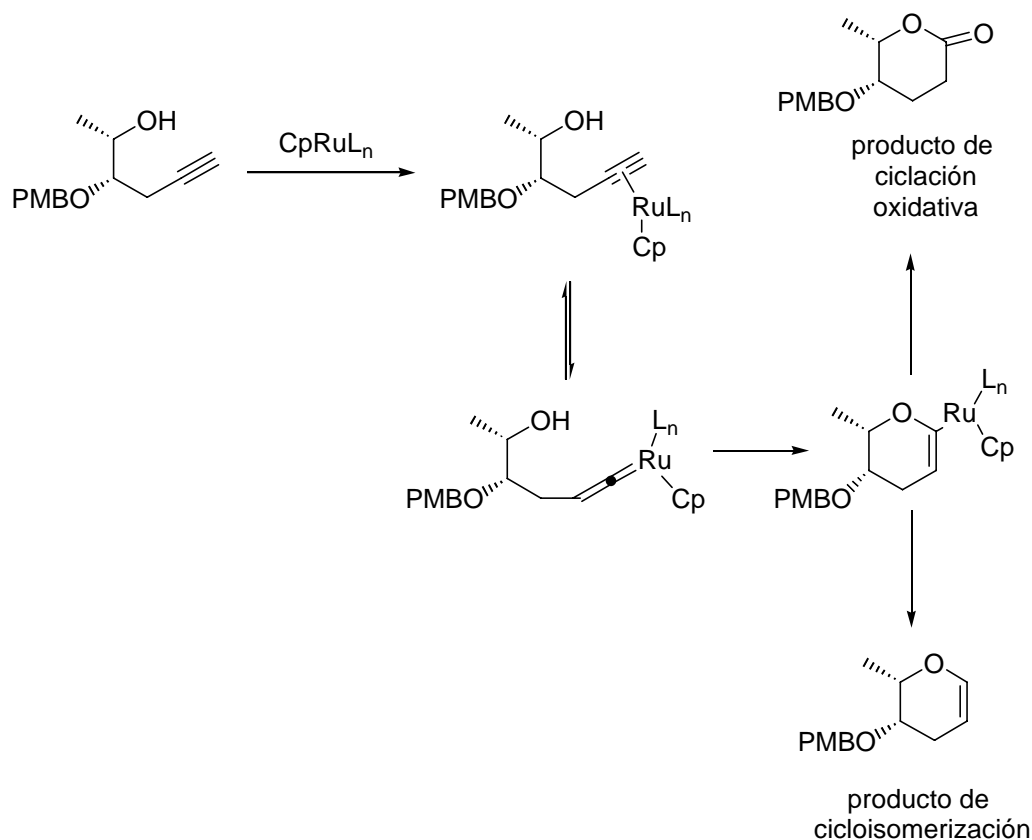
<sup>65</sup> a) Trost, B. M.; Dyker, G.; Kulawiec, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7809. b) Trost, B. M.; Kulawiec, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5579.

<sup>66</sup> a) Merlic, A. A.; Pauly, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11319. b) Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11680.

<sup>67</sup> Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2528.



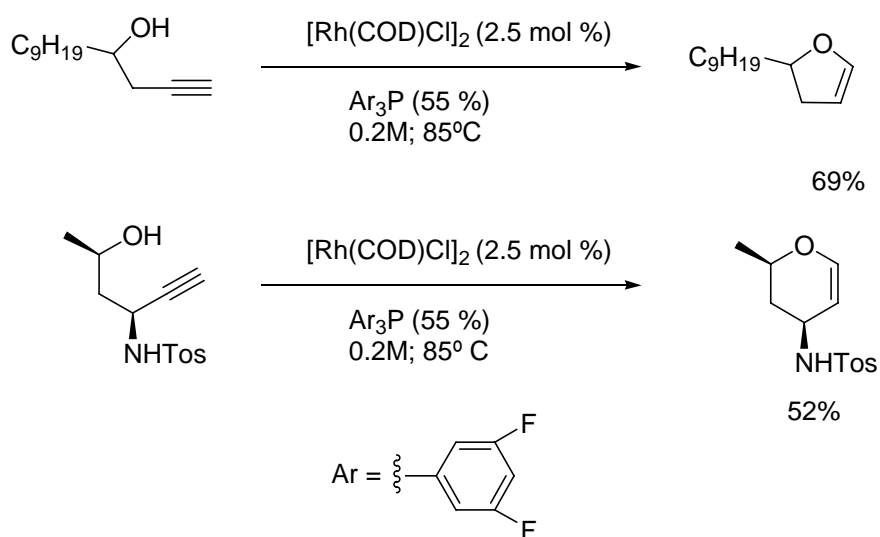
El esquema I.53 muestra una posible explicación a las dos posibles ciclaciones.



### Esquema I.53

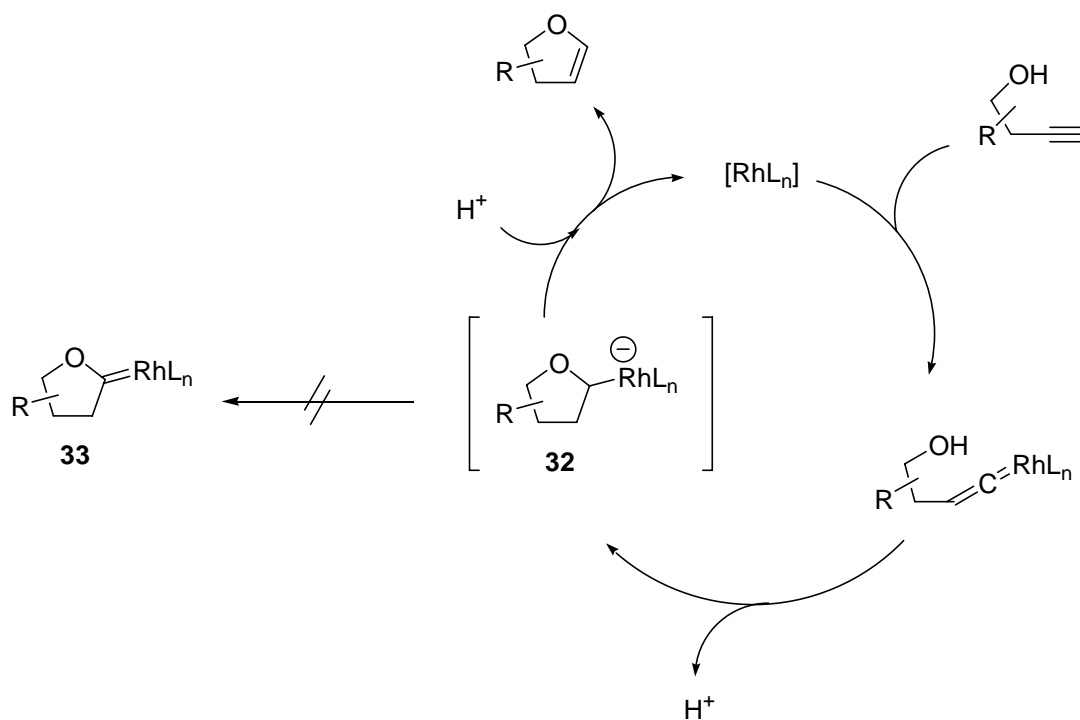
Debido a las limitaciones que presentaban estos catalizadores de Ru, junto con los de W y Mo, se investigaron otros catalizadores que fuesen más quimioselectivos y que permitieran conducir la reacción hacia el producto deseado. Por otro lado, debido a la amplia utilidad del Rh en la química orgánica sintética junto con la capacidad de este para formar viniliden-complejos a partir de alquinos terminales, se empezó a utilizar este metal para catalizar reacciones de cicloisomerización de alcoholes homo y bispropargílicos. Así, Trost y col. desarrollaron un protocolo, basado en la catálisis de Rh(I), que conducía a la formación de heterociclos oxigenados de cinco o seis miembros por cicloisomerización de alquinoles terminales (Esquema I.54). La ventaja de este proceso con respecto a la catálisis con Ru, es que no es necesario el uso de base y además es compatible con un gran número de funcionalidades.<sup>68</sup>

<sup>68</sup> Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7482.



### Esquema I.54

El mecanismo que se propone para justificar este proceso catalítico es el que se recoge en el Esquema I.55. La protonación del intermedio **32** ocurre exclusivamente en el metal, lo que permite liberar el producto de la reacción, evitando la formación del complejo **33** en la cicloisomerización.



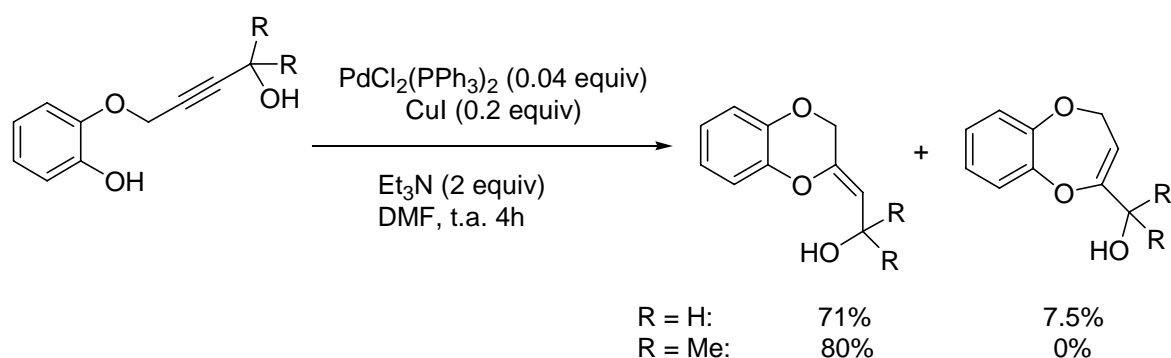
### Esquema I.55

### 1.2.3. Reacciones catalizadas por Pd

Son muchas las reacciones descritas en la literatura que utilizan Pd como catalizador y que implican el ataque intramolecular nucleófilo de un grupo hidroxilo a un sistema insaturado. En este apartado, haremos una revisión sobre las reacciones de hidroalcoxilación de alquinoles más novedosas catalizadas por Pd.<sup>69</sup>

#### a) Hidroalcoxilación de 2-alquin-1-oles

Basak y col. describieron la síntesis de exometilenbenzo- y naftodioxanos por adición intramolecular de un grupo hidroxilo fenólico al triple enlace del alcohol propargílico activado por coordinación al catalizador de Pd(II) (Esquema I.56).<sup>70</sup>



Esquema I.56

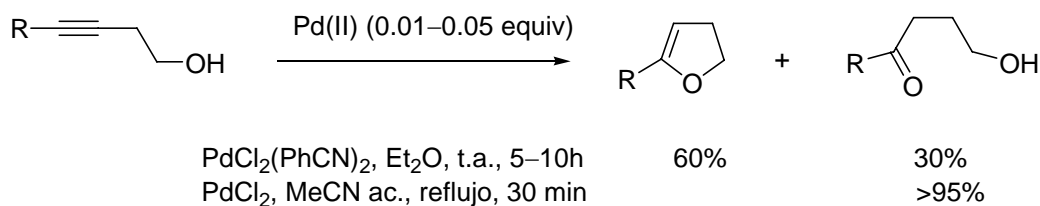
#### b) Hidroalcoxilación de 3-alquin-1-oles

Utimoto, partiendo del 3-decin-1-ol, en dietiléter anhidro y a temperatura ambiente obtuvo como compuesto mayoritario el dihidrofurano correspondiente, resultante de una ciclación 5-*endo-dig*, mientras que cuando llevó a cabo la reacción en acetonitrilo acuoso y a reflujo, aisló como producto mayoritario el compuesto hidroxicarbonílico resultante de la hidrólisis del 2,3-dihidrofurano (Esquema I.57).<sup>71</sup>

<sup>69</sup> Muzart, J. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 5955.

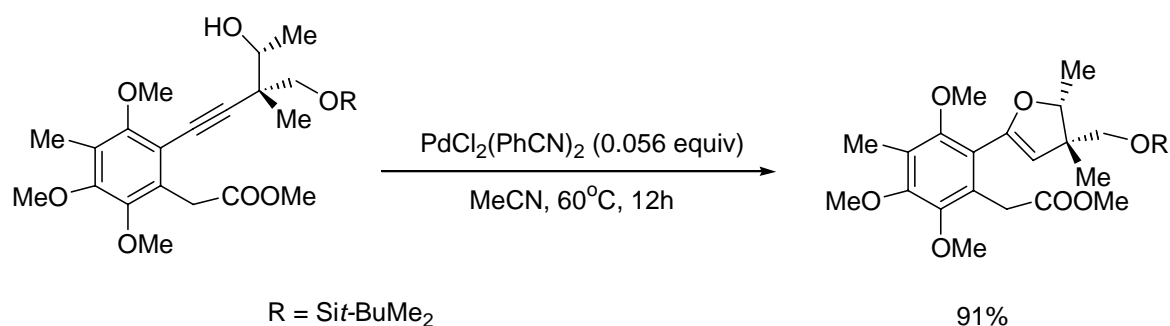
<sup>70</sup> Basak, A.; Bhattacharya, G.; Mallik, U. K.; Khamrai, U. K. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 367.

<sup>71</sup> Utimoto, K. *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1845.



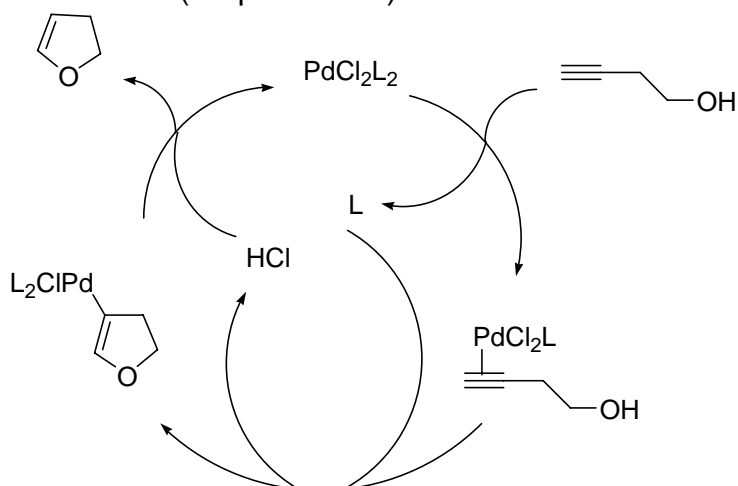
## Esquema I.57

Esta ciclación se ha utilizado para la síntesis de dihidrofuranos polifuncionalizados, intermedios sintéticos en la síntesis de la furaquinocina D (Esquema I.58).<sup>72</sup>



## Esquema I.58

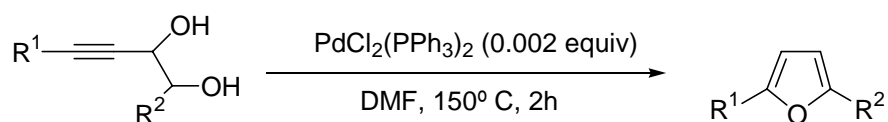
En cuanto a la justificación mecanística, se piensa que la formación del dihidrofurano tiene lugar a través de la protonólisis del intermedio de vinilpaladio por el HCl generado in situ (Esquema I.59).



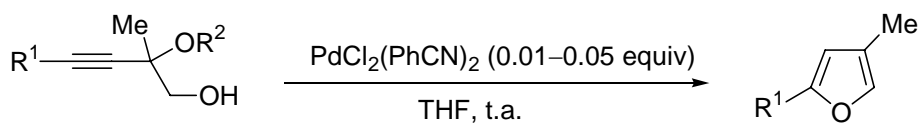
## Esquema I.59

<sup>72</sup> Saito, T.; Morimoto, M.; Akiyama, C.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10757.

La ciclación catalizada por Pd(II) de 3-alquin-1-oles se utiliza también como método para la obtención de furanos diferentemente sustituidos (Esquema I.60).<sup>73</sup> En el caso de los 2-metoxi-3-alquin-1-oles es necesario utilizar agua o HCl diluído además del catalizador.



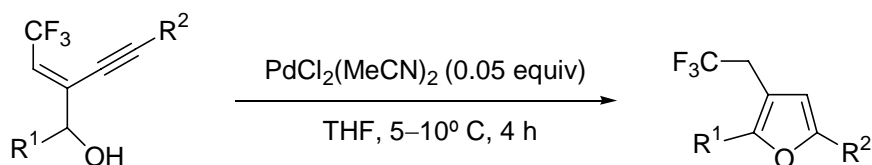
$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Ph}$  (90%);  $\text{R}^1 = \text{Et}, \text{R}^2 = \text{Ph}$  (55%)  
 $\text{R}^1 = \text{Et}, \text{R}^2 = \text{CCEt}$  (90%)



$\text{R}^1 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$

$\text{R}^2 = \text{H}$ , 10 h: 85%

$\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  como aditivo, 5 h: 80%



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ : 74%

$\text{R}^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, \text{R}^2 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ : 71%

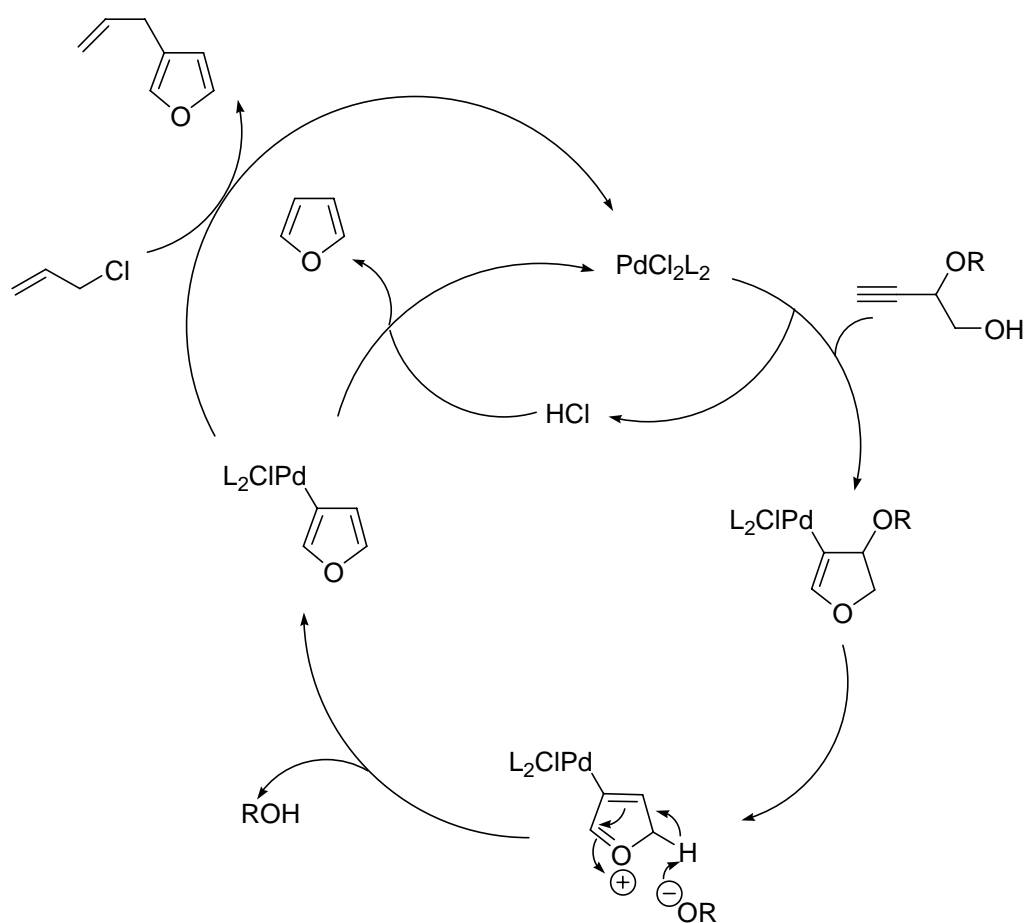
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ : 72%

### Esquema I.60

Utimoto y col. propusieron para el caso de los 2-metoxi-3-alquin-1-oles el mecanismo que se muestra en el Esquema I.61, atrapando los 3-furanilpaladio intermedios con cloruros alílicos, lo que permitía obtener 3-alilfuranos.<sup>74</sup>

<sup>73</sup> a) Wakabayashi, Y.; Fukuda, Y.; Shiragami, H.; Utimoto, K.; Nozzaki, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3655. b) Qing, F. L.; Gao, W.-Z.; Ying, J. J. *Org. Chem.* **2000**, *65*, 2003.

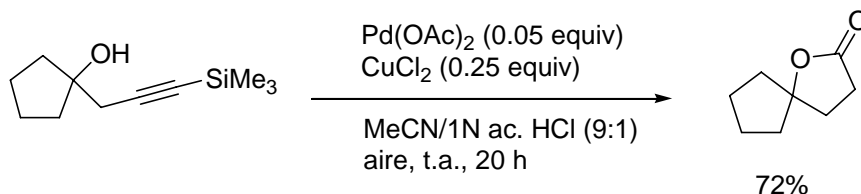
<sup>74</sup> Véase referencia 73a.



Esquema I.61

Cuando el triple enlace del alcohol homopropargílico secundario o terciario está sustituido por un grupo trimetilsililo, la reacción en medio acuoso, conduce a la  $\gamma$ -butirolactona, en lugar de pararse en la obtención del dihidrofurano (Esquema I.62).<sup>75</sup> Con estos sustratos, el cierre de anillo 5-*endo-dig* va seguido de una *trans*-hidroxi-paladación y una  $\beta$ -eliminación de  $\text{SiMe}_3$ .

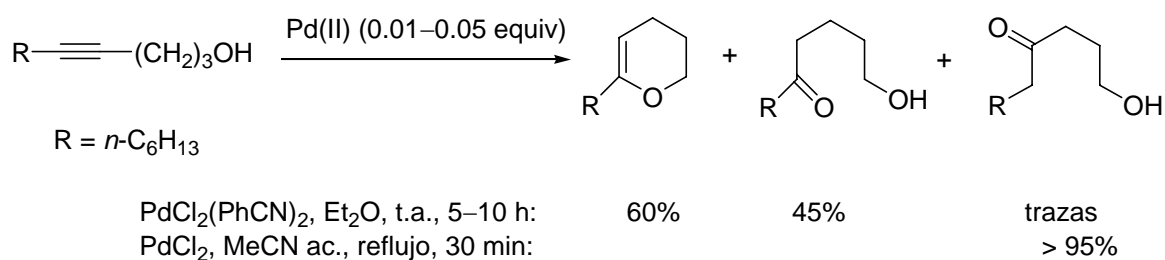
<sup>75</sup> a) Compain, P.; Vatéle, J.-M.; Goré, J. *Synlett*. **1994**, 943. b) Compain, P.; Goré, J.; Vatéle, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4059.



Esquema I.62

c) Hidroalcoxyciclación de 4-alquin-1-oles

Utimoto describió que el 4-undecin-1-ol ciclaba a una mezcla del correspondiente dihidropirano (ciclación 6-*endo-dig*) y su producto hidrolizado cuando la reacción se llevaba a cabo a temperatura ambiente y en medio anhidro, mientras que cuando la reacción transcurría en acetonitrilo acuoso a reflujo se obtenía exclusivamente la 4-hidroxicetona resultante de la ciclación 5-*exo-dig* seguida de hidrólisis (Esquema I.63).<sup>76</sup>

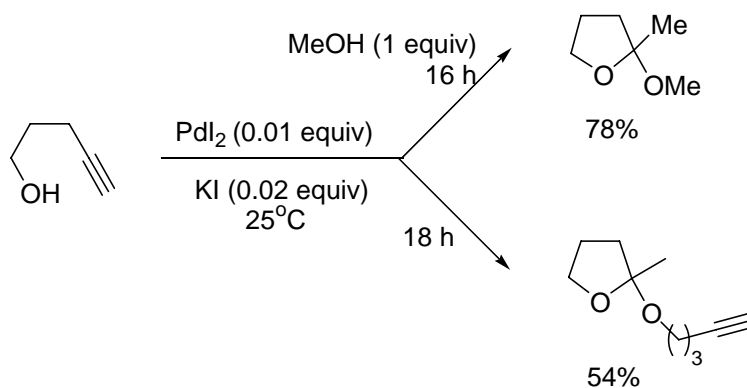


Esquema I.63

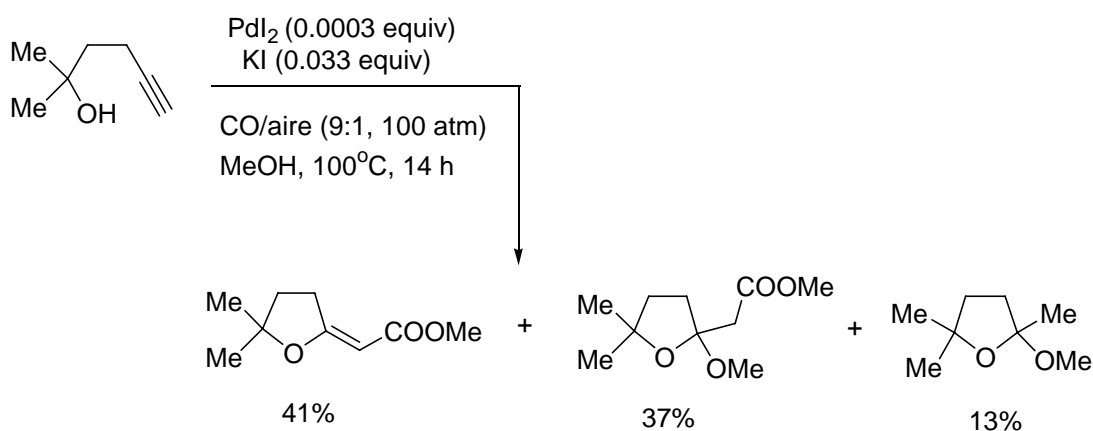
Gabriele y col. han estudiado la alcoxilación-ciclación 5-*exo-dig* y la alcoxycarbonilación-ciclación 5-*exo-dig* de 4-alquin-1-oles en presencia de PdI<sub>2</sub> y KI (Esquemas I.64 y I.65).<sup>77</sup>

<sup>76</sup> Véase referencia 71.

<sup>77</sup> a) Gabriele, B.; Salerno, G.; De Pascali, F.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 593-594, 409. b) Gabriele, B.; Salerno, G.; De Pascali, F.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 219. c) Gabriele, B.; Salerno, G.; De Pascali, F.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 919. d) Gabriele, B.; Salerno, G.; Costa, M. *Synlett.* **2004**, 2468.



Esquema I.64

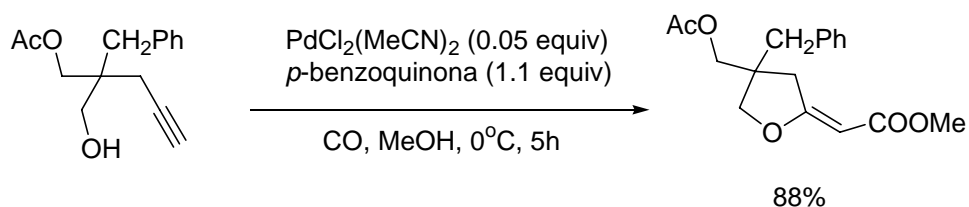
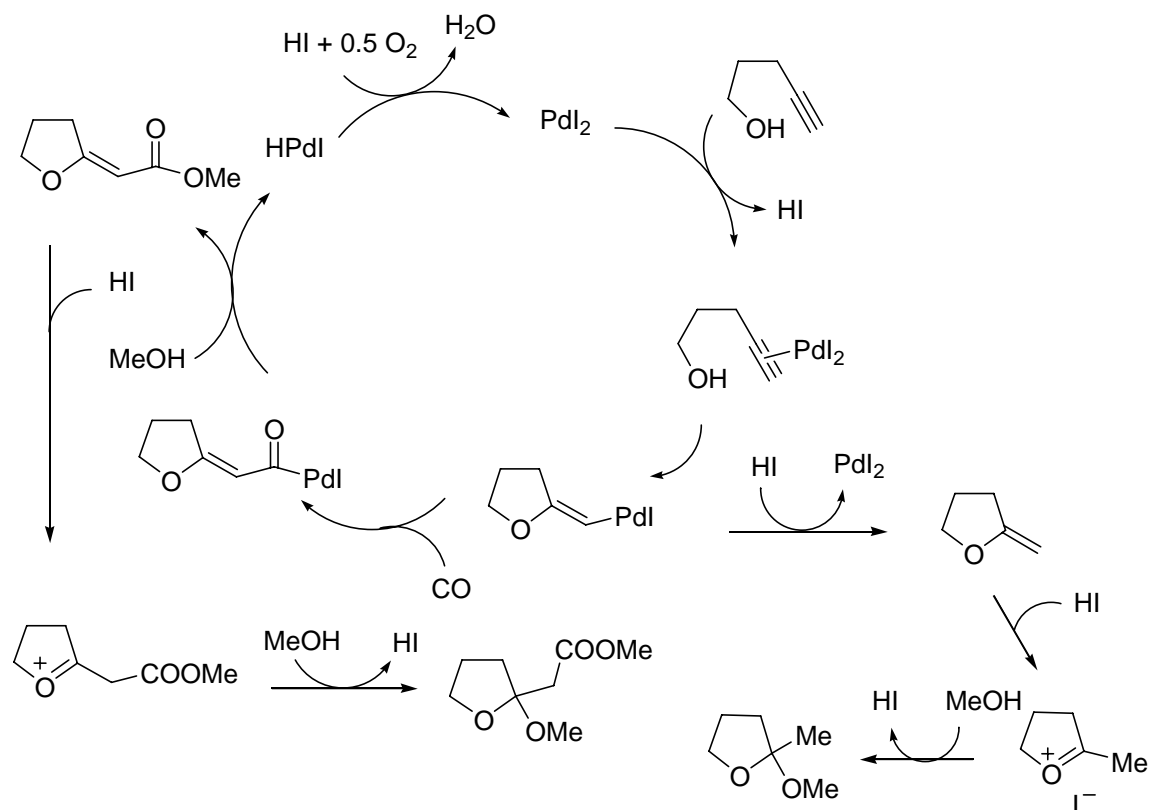


Esquema I.65

Estos autores proponen que los acetales se obtienen por adición del metanol, catalizada por ácido, a los éteres enólicos (Esquema I.66), lo que está de acuerdo con la mejora de la alcoxycarbonilación-ciclación propuesta por Kato y col. que implica condiciones de reacción más suaves y el uso de *p*-benzoquinona para regenerar el catalizador (Esquema I.67). Efectivamente, el paso de reoxidación atrapa los protones liberados en el curso de la reacción, previniendo los procesos de acetilación.<sup>78</sup>

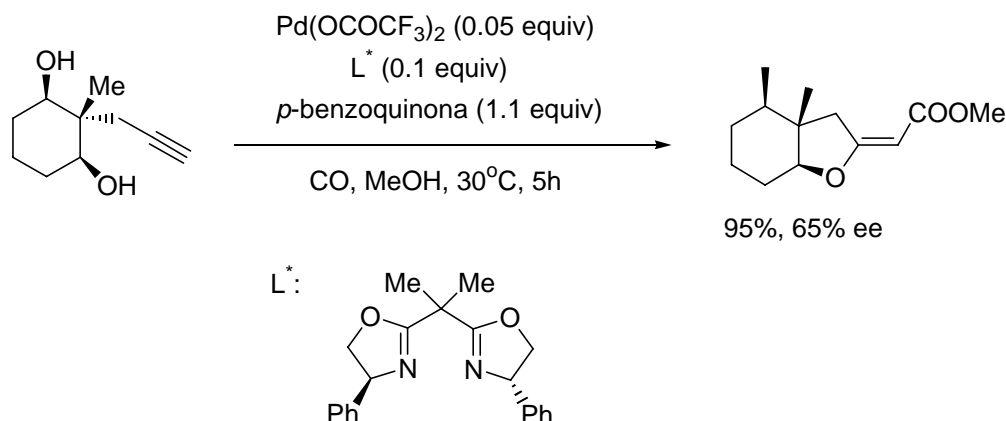
<sup>78</sup> Kato, K.; Nishimura, A.; Yamamoto, Y.; Akita, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4203.





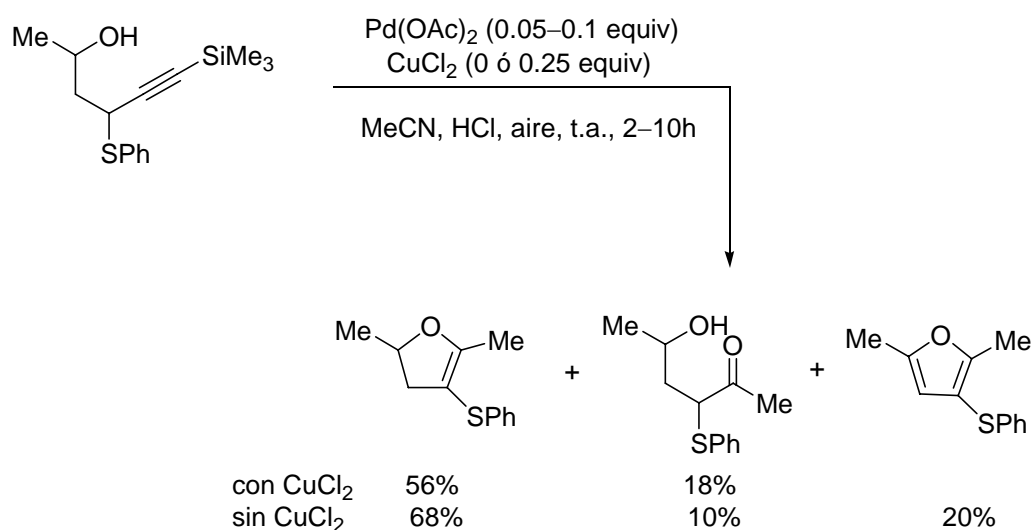
Por otra parte, Kato y col. han estudiado la versión asimétrica de esta reacción utilizando bisoxazolinas quirales como ligandos, lo que permite obtener tetrahidrofuranos bicíclicos con un exceso enantiomérico superior al 65% (Esquema I.68).<sup>79</sup>

<sup>79</sup> Kato, K.; Nishimura, A.; Yamamoto, Y.; Akita, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 643.



Esquema I.68

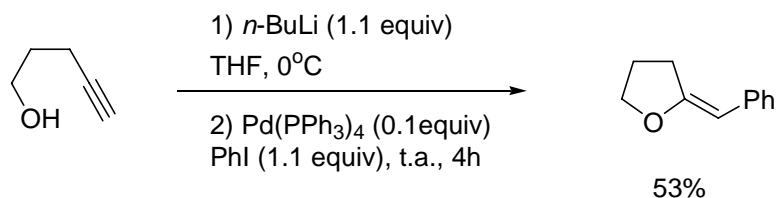
El mismo procedimiento que Goré y col. utilizaron en 3-alquin-1-oles (Esquema I.62), lo aplicaron a 4-alquin-1-oles introduciendo un grupo sililado en la posición terminal del triple enlace. De esta manera, por catálisis con Pd(II), se obtienen dihidrofuranos por ataque del grupo hidroxilo a la posición del triple enlace más alejada del átomo de silicio (Esquema I.69).<sup>80</sup>



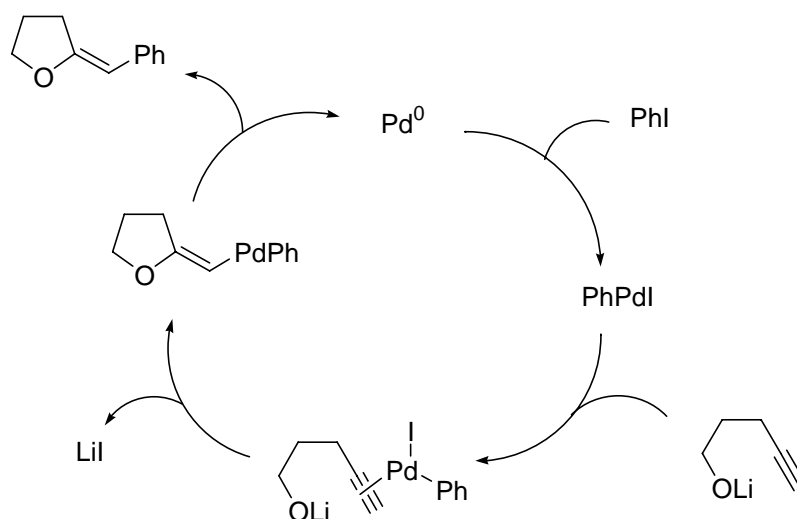
Esquema I.69

<sup>80</sup> a) Compain, P.; Vatele, J.-M.; Goré, J. *Synlett*. **1994**, 943. b) Compain, P.; Goré, J.; Vatele, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4059.

Luo y col. han preparado 2-alquilidentetrahidrofuranos (Esquema I.70) partiendo de 4-alkin-1-oles a través de una *trans*-oxifenilpaladación del triple enlace (Esquema I.71).<sup>81</sup>



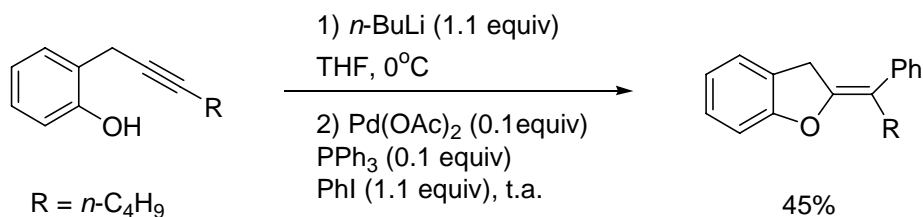
**Esquema I.70**



**Esquema I.71**

Estos autores asumieron que tenía lugar una *trans*-oxipaladación frente a la *cis*-oxipaladación como consecuencia de la obtención del isómero *E*, cuando partían del 2-(2-heptinil)fenol (Esquema I.72).

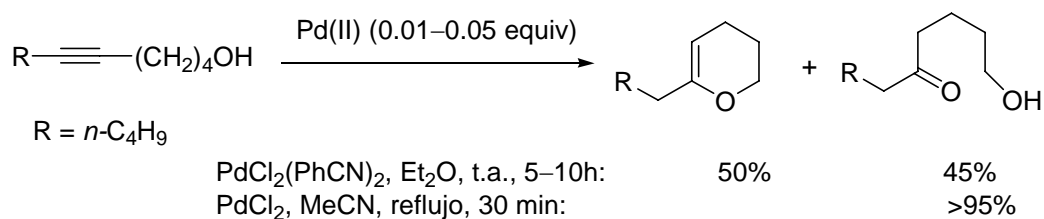
<sup>81</sup> a) Luo, F.-T.; Schreuder, I.; Wang, R.-T. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2213. b) Luo, F.-T.; Wang, R.-T.; Schreuder, I. *Chem. Abstr.* **1994**, 120, 163831.



Esquema I.72

## d) Hidroalcox ciclación de 5-alquín-1-oles

Utimoto y col. describieron la ciclación 6-*exo-dig* del 5-undecin-1-ol con formación del correspondiente dihidropirano (después de la etapa de ciclación tenía lugar una migración del enlace C=C) cuando la reacción se llevaba a cabo en condiciones anhidras y a temperatura ambiente. Junto con el compuesto anterior, también se aisló el correspondiente producto de hidrólisis, el cual se obtuvo de manera exclusiva cuando la reacción se llevó a cabo en acetonitrilo a reflujo (Esquema I.73).<sup>82</sup>

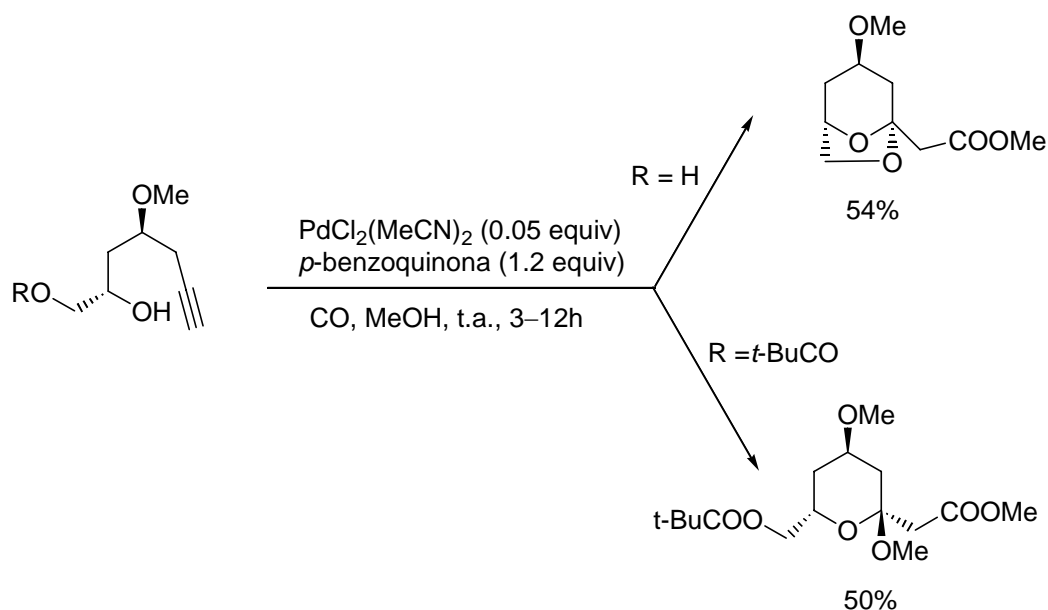


Esquema I.73

Por otra parte, Marshall y col. obtuvieron cetopiranosas sustituidas (subunidades de un policétido natural) a través de alcoxycarbonilaciones intramoleculares de 5-alquín-oles (Esquema I.74).<sup>83</sup>

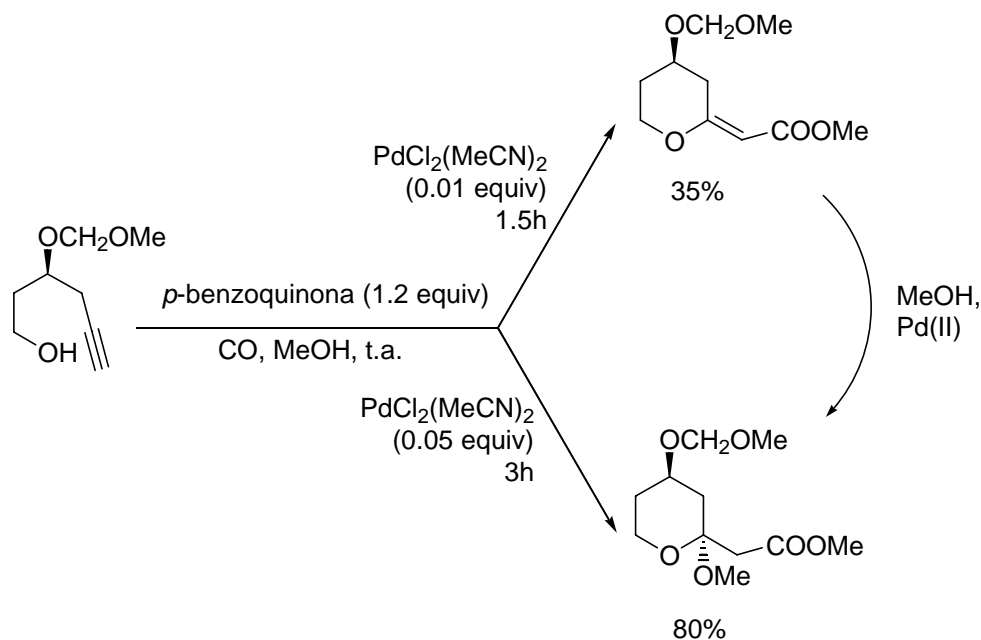
<sup>82</sup> Véase referencia 71.

<sup>83</sup> Marshall, J. A.; Yanik, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4717.



Esquema I.74

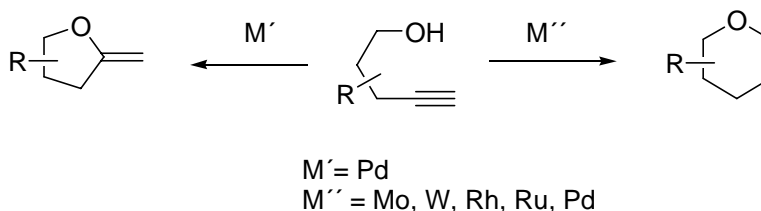
Cuando se disminuía tanto la cantidad de catalizador, como el tiempo de reacción, la reacción se paraba en la etapa de formación de los ésteres insaturados (Esquema I.75), mientras que el uso de  $\text{CuCl}_2$ , en lugar de *p*-benzoquinona como agente re-oxidante de las especies de paladio, conducía a la descomposición de los productos. En presencia de *p*-benzoquinona, los protones producidos en los pasos de adición, son consumidos en el transcurso de la regeneración del  $\text{Pd(II)}$ , haciendo que el medio de la reacción sea ligeramente ácido, mientras que cuando se usaba  $\text{CuCl}_2$  el medio era más ácido, puesto que se generaba  $\text{HCl}$ .



Esquema I.75

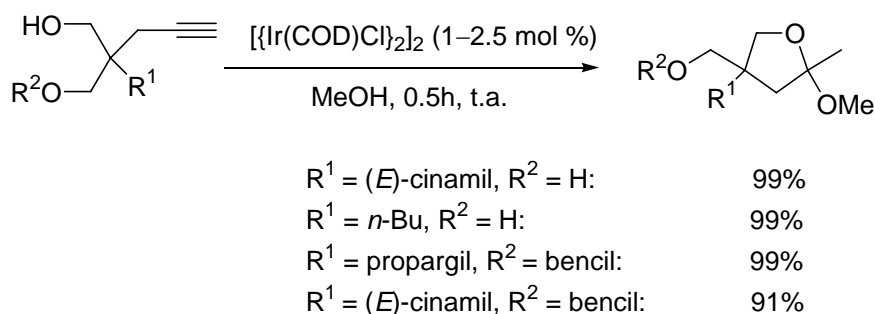
#### I.2.4. Reacciones catalizadas por Ir(I)

Como se refleja en el apartado anterior, la catálisis basada en paladio, ha sido la fuerza impulsora de un gran número de avances en la síntesis de derivados heterocíclicos. Sin embargo, la mayor parte de estas reacciones de hidroalcoxilación, requieren altas temperaturas, la presencia de una base, co-catálisis de cobre u otros oxidantes, lo que ha motivado la búsqueda de otros catalizadores que suavicen las condiciones de reacción. Además la selectividad *endo* o *exo* en las ciclaciones, es diferente en función del catalizador utilizado (Pd, Mo, Ru y Rh) (Esquema I.76).



Esquema I.76

El grupo de Genêt, se centró en la catálisis basada en iridio y descubrió el primer proceso tándem de cicloisomerización/hidroalcoxilación de alcoholes bis homopropargílicos que transcurría de forma *exo*-selectiva (Esquema I.77).<sup>84</sup>

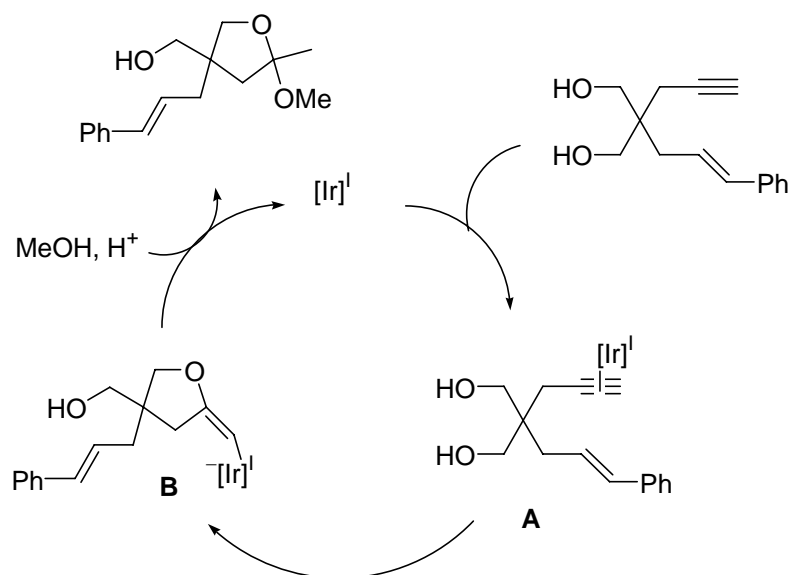


**Esquema I.77**

En estas reacciones no se observó la formación del producto de ciclación *6-endo* (que sería el esperado en esta reacción si se hubiera llevado la misma con Rh, Ru, W y Mo). Además presentaba la novedad de la incorporación tandem de metanol, la cual previamente sólo había sido descrita con catálisis de Pd pero requería la presencia de un co-catalizador u otra especie para que fuera efectiva. La reacción permitía la utilización de otros nucleófilos tales como etanol o alcohol alílico, pudiendo así introducir más variedad estructural en el producto final.

El proceso parece iniciarse con la formación de un complejo  $\pi$ -alquínico **A** por complejación del triple enlace al catalizador de Ir(I), seguida de la adición del alcohol de forma *anti* al complejo- $\pi$  **A**, generando el complejo **B**, cuya formación estaría favorecida en disolventes polares próticos tales como metanol. Finalmente, la transferencia de protón seguida de adición intermolecular de MeOH generaría el acetal cíclico (Esquema I.78).

<sup>84</sup> Genin, E.; Antoniotti, S.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4949.



Esquema I.78

Este proceso tándem de cicloisomerización/alcoxilación de alquinoles es compatible con funcionalidades diversas, lo que lo hace útil para la síntesis de un gran número de productos de interés.

### 1.2.5. Reacciones catalizadas por Au(I) y Au(III)

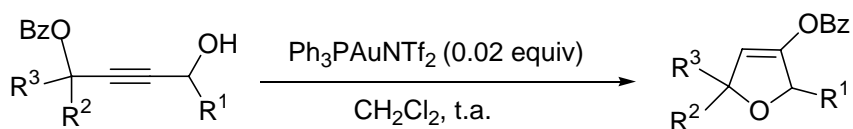
En este apartado analizaremos las novedades que presentan los procesos de hidroalcoxilación de alquinoles catalizados por sales de oro, con respecto al resto de metales.

Gagosz y col. describieron la síntesis de 2,5-dihidrofuranos a partir de monoésteres del butinodiol utilizando catálisis de Au(I) (Esquema I.79).<sup>85</sup> Su formación podría explicarse por la complejación del triple enlace con el catalizador de oro, que induce una transposición sigmatrópica dando lugar al hidroxialeno **34A**. La adición del alcohol al carbono terminal del aleno genera la especie **34B**, la cual, tras protodesmetalación, libera el dihidrofurano correspondiente y regenera el catalizador (Esquema I.80).<sup>86</sup>

<sup>85</sup> Buzas, A.; Istrate, F.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1957.

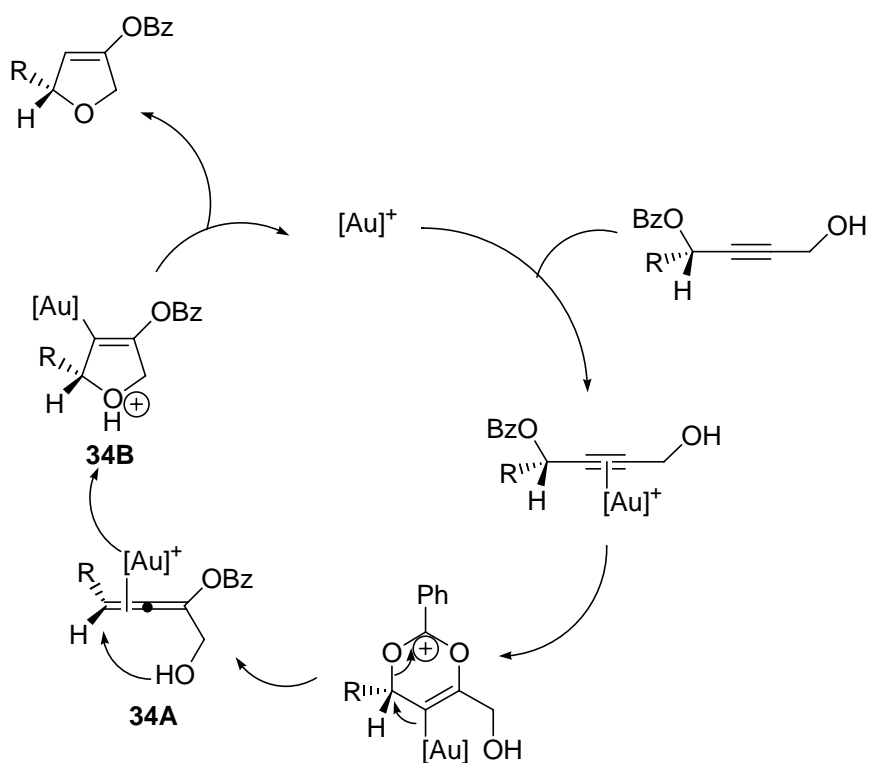
<sup>86</sup> Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P.; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 718.





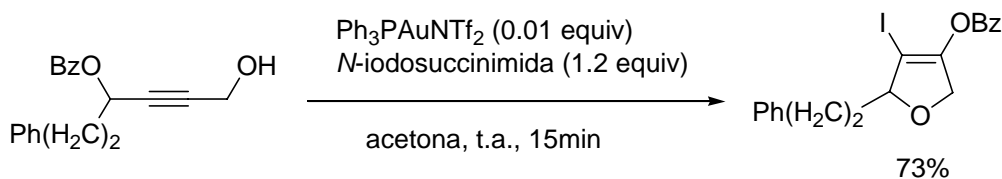
$R^1 = R^2 = R^3 = H$ , 80 min: 83%  
 $R^1 = R^2 = Me$ ,  $R^3 = H$ , 15 min: 95%  
 $R^1 = iPr$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = Me$ , 20 min: 92 %  
 $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = (CH_2)_2Ph$ , 5 min: 95%  
 $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = CH_2OBn$ , 20 min: 99%  
 $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = (CH_2)_4Bz$ , 10 min: 99%

Esquema I.79

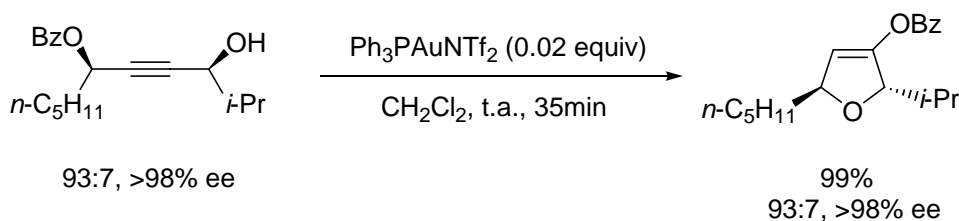


Esquema I.80

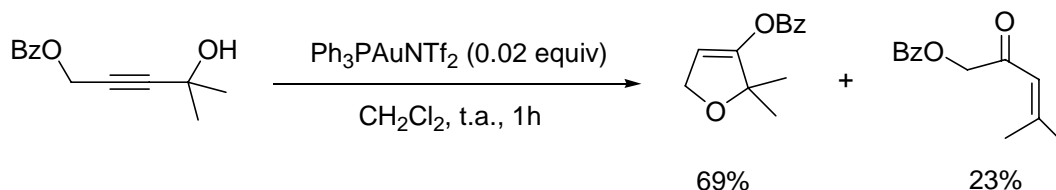
De acuerdo con el mecanismo propuesto, el intermedio **34B** puede ser atrapado por yoduro, antes de que tenga lugar la protonólisis (Esquema I.81).

**Esquema I.81**

En estas condiciones, se logra una transferencia completa de la quiralidad y una alta diastereoselectividad (Esquema I.82).<sup>87</sup>

**Esquema I.82**

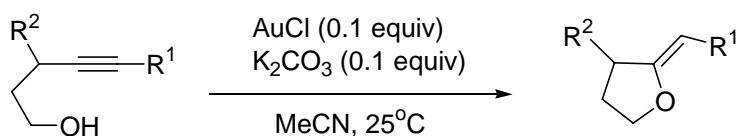
Una limitación de este método es la obtención de cantidades apreciables de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas cuando el grupo hidroxilo es terciario (Esquema I.83).

**Esquema I.83**

Pale y col. han descrito la preparación de tetrahidrofuranos y piranos funcionalizados a través de una ciclación catalizada por una mezcla 1:1 de  $\text{AuCl}$  y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a partir de 4(ó 5)-alquin-1-oles (Esquema I.84 y I.85).<sup>88</sup>

<sup>87</sup> Véase referencia 85.

<sup>88</sup> Harkat, H.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1439.

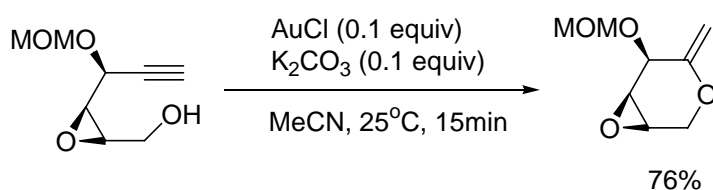


$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ , 2h: 10–20%;  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ , 4h: 82%

$\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{OBn}$ , 1h: 90%;  $\text{R}^1 = \text{Br}$ ,  $\text{R}^2 = \text{OBn}$ , 1h: 84%

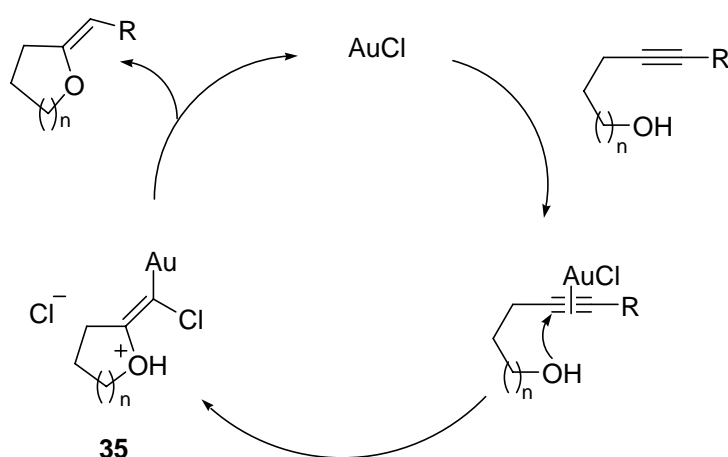
$\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{OSiPh}_2t\text{-Bu}$ , 2h: 80%

### Esquema I.84



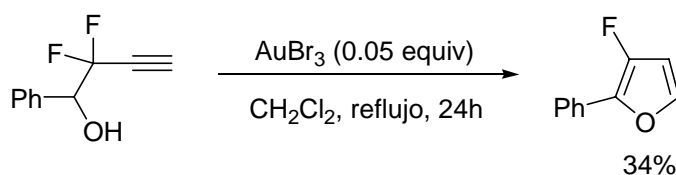
### Esquema I.85

Se observó que en ausencia de base, y con otros catalizadores como  $\text{AuCl}_3$  ó  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  se descomponían los productos de reacción. Dada la estereoselectividad de la cicloisomerización, los autores propusieron una adición *trans* del alcohol al complejo formado entre el oro y el triple enlace (Esquema I.86). Estos autores han propuesto, asimismo, que la base,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , participa en la desprotonación del intermedio **35** y en el desanclaje del Au al triple enlace. Es posible que la base también aumente la nucleofilia del grupo hidroxilo facilitando de ese modo la adición del alcohol.



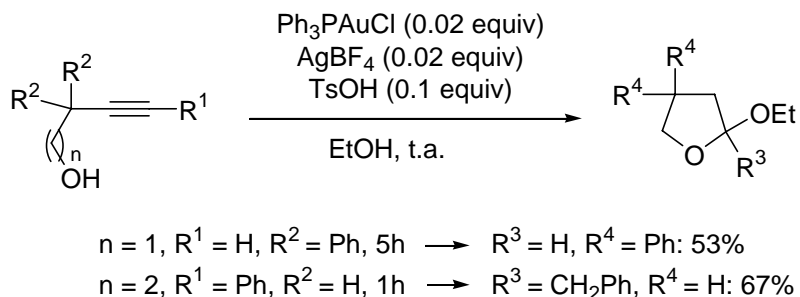
### Esquema I.86

Por otro lado, la ciclación del 2,2-difluoro-1-fenilbutin-1-ol, mediada por cantidades catalíticas de  $\text{AuBr}_3$  dio lugar al furano indicado (Esquema I.87).<sup>89</sup>

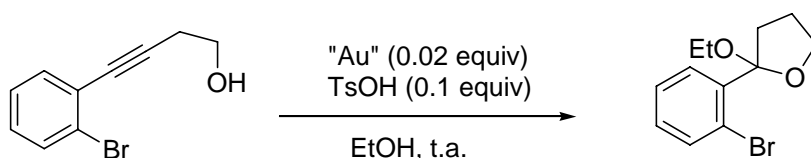


**Esquema I.87**

Belting y Krause prepararon tetrahidrofuraniléteres a partir de alcoholes homo- y bishomopropargílicos a través de un proceso dominó de cicloisomerización/alcoxilación catalizado por una sal de Au(I) en presencia de TsOH (Esquemas I.88 y I.89).<sup>90</sup>



**Esquema I.88**



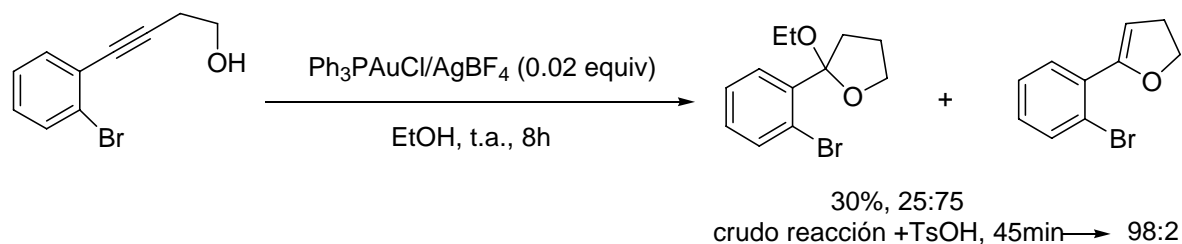
$\text{Ph}_3\text{PAuCl}$ , 5d: 0%  
 $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgBF}_4$ , 2d: 76%  
 $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgSbF}_6$ , 2h: 74%  
 $\text{AuCl}$ , 3h: 53%  
 $\text{AuCl}_3$ , 6h: 54%  
 $\text{Au}(\text{OH})_3$ , 12h: 30%  
 $\text{Au}(\text{OAc})_3$ , 6h: 54%  
 $\text{NaAuCl}_4$ , 5h: 0%

**Esquema I.89**

<sup>89</sup> Arimitsu, S.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8559.

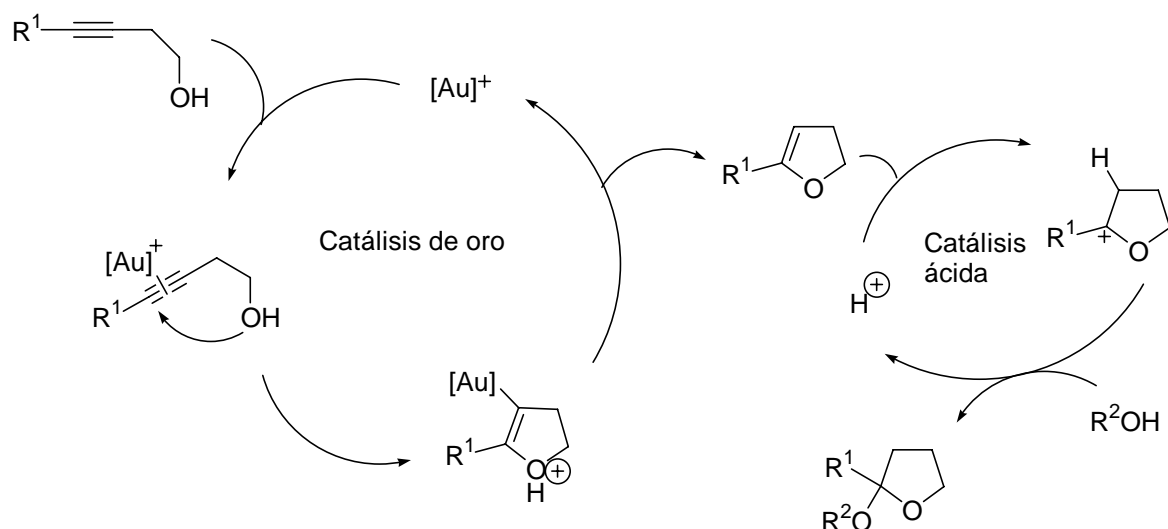
<sup>90</sup> Belting, V.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4489.

La etapa de alcoxilación puede ocurrir en presencia de metanol, etanol, 2-propanol y metoxietanol, pero no con *tert*-butanol. En ausencia de ácido de Brønsted, el producto principal fue el derivado de dihidrofurano, pero la subsiguiente adición de *p*-TsOH aumenta la cantidad de tetrahidrofuraniléter (Esquema I.90).



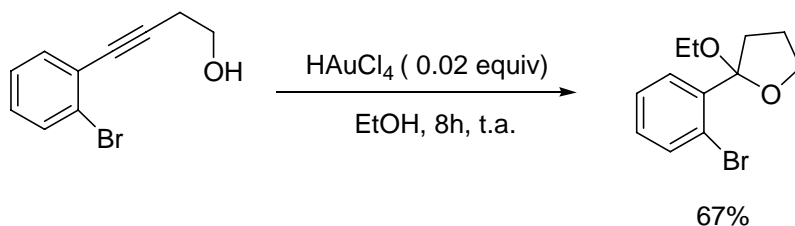
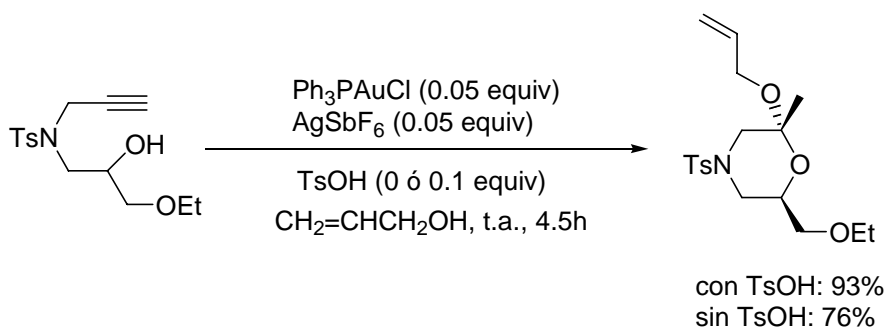
**Esquema I.90**

Como consecuencia de estos hechos, los autores propusieron un mecanismo que implicaba dos ciclos catalíticos sucesivos, uno de ellos mediado por oro y el otro mediado por el ácido de Brønsted (Esquema I.91).

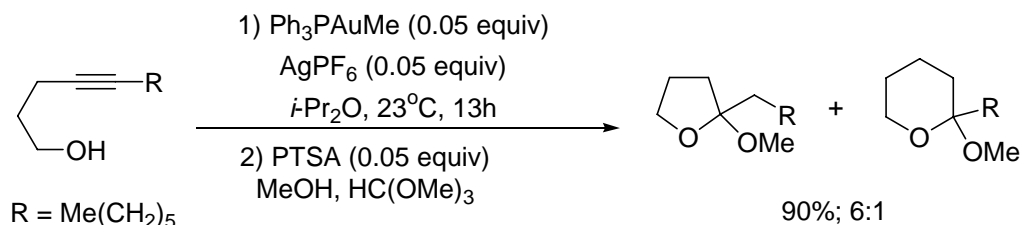


**Esquema I.91**

Tanto al  $\text{HAuCl}_4$  (Esquema I.92) como el  $\text{Ph}_3\text{PAuSbF}_6$  (Esquema I.93) pueden desempeñar los dos papeles dando lugar a los acetales correspondientes.

**Esquema I.92****Esquema I.93**

Liu y De Brabander han preparado acetales cíclicos en dos pasos de reacción: una cicloisomerización catalizada por Au seguida de tratamiento con MeOH/HC(OMe)<sub>3</sub> en presencia de PTSA (Esquema I.94).<sup>91</sup>

**Esquema I.94**

### I.2.6. Reacciones catalizadas por Pt(II)

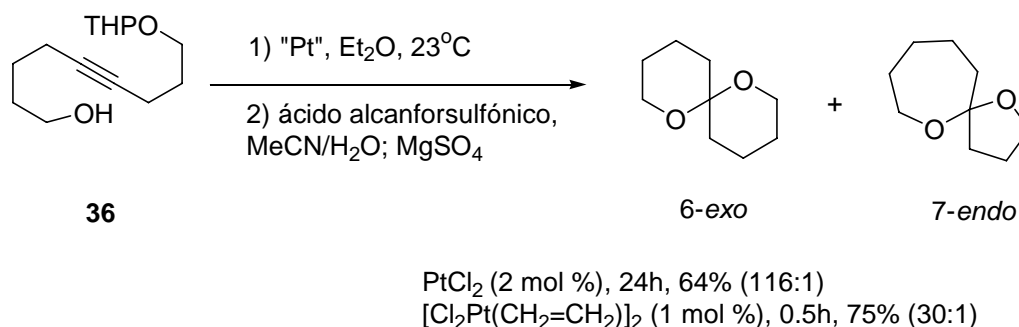
Como novedad catalítica en la oxifuncionalización de alquinos, Liu y De Brabander diseñaron un protocolo sintético basado en la catálisis regioselectiva de Pt.<sup>92</sup> Hasta este momento, la adición de agua o metanol a alquinos internos no activados ocurría con baja regioselectividad. Una posible solución a este

<sup>91</sup> Liu, B.; De Brabander, J. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907.

<sup>92</sup> Véase referencia 91.

problema fue planteada inicialmente por Utimoto, que mostró que la hidroalcoxilación catalizada por Pd(II) de alquinos internos proporcionaba productos de cicloisomerización con alta regioselectividad.<sup>93</sup>

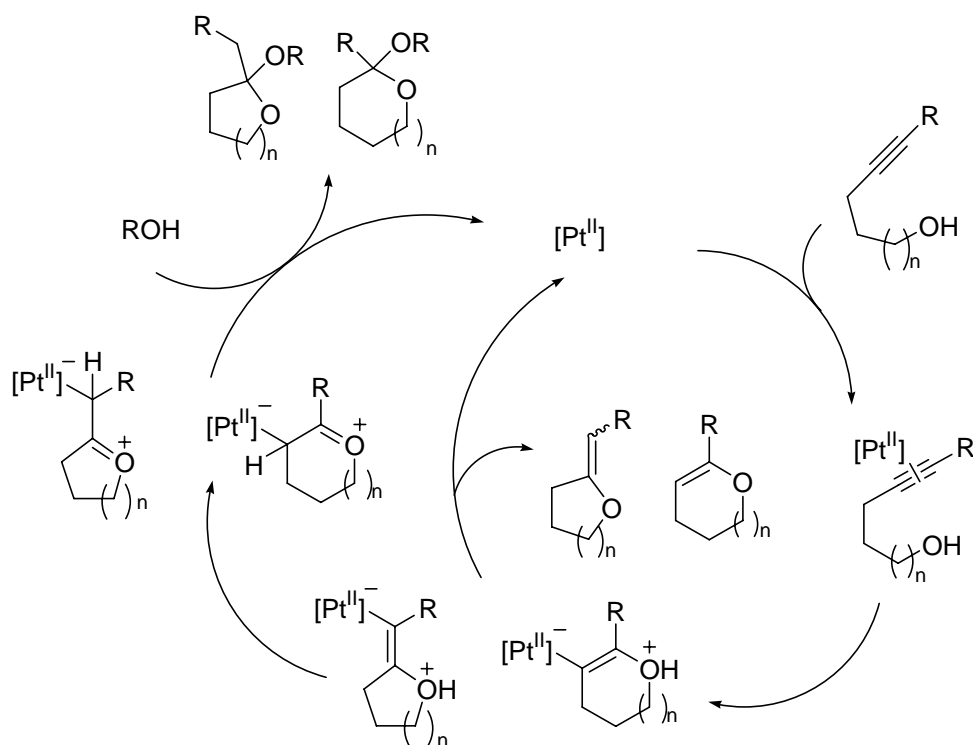
Liu y De Brabander, observaron que la hidroalcoxilación del alquínol **36**, catalizada por Pt(II) ocurre de forma selectiva 6-*exo*, proporcionando los acetales correspondientes con buenos rendimientos (Esquema I.95).



### Esquema I.95

Estos autores propusieron la hipótesis mecanística recogida en el Esquema I.96. Una coordinación inicial del alquínol al Pt(II) activa al triple enlace, produciéndose posteriormente el ataque intramolecular del grupo hidroxilo para formar dos posibles enol éteres intermedios. La desprotonación, seguida de reprotonación regenera la especie catalítica así como los correspondientes aductos. En presencia de un alcohol se observa la incorporación del mismo para dar el acetal correspondiente, como se muestra también en el ciclo catalítico.

<sup>93</sup> Véase referencia 71.



Esquema I.96

No se conocen más ejemplos de este tipo de catálisis en alquinoles, a excepción de la ciclación de alquinioldioles catalizada por  $\text{PtCl}_4$ ,<sup>94</sup> convirtiéndose en un amplio campo por explorar.

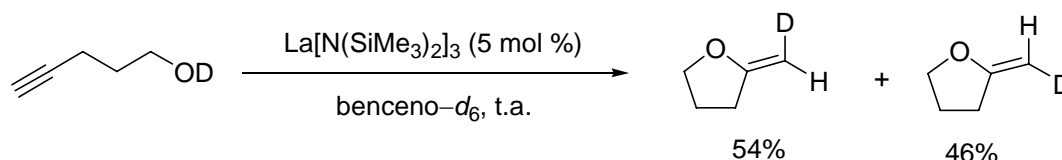
### I.2.7. Reacciones catalizadas por La(III)

Tal y como ocurre con los derivados de  $\text{Pt(II)}$ , el uso de derivados de lantano es bastante novedoso en este tipo de procesos. El único ejemplo recogido en la literatura es el que se describió en el apartado de cicloisomerización de alenoles, ya que los autores extendieron el estudio a alquinoles.<sup>95</sup> En este sentido, Marks y col. llevaron a cabo una oxidación intramolecular eficaz y selectiva de alquinoles, utilizando catálisis homogénea de lantano (Esquema I.97).

<sup>94</sup> Diéguez-Vázquez, A.; Tzschucke, C. C.; Lam, W. Y.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 209.

<sup>95</sup> Véase referencia 48.





Esquema I.97

El posible ciclo catalítico que explicaría este proceso debe ser similar al que se indica en el Esquema I.43 para el caso de los alenoles.

### I.3. SÍNTESIS DE $\beta$ -LACTAMAS BICÍCLICAS Y POLICÍCLICAS CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN

El núcleo de 2-azetidionona es la unidad central básica de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, por lo que la funcionalización de este núcleo es crucial para el desarrollo potencial de nuevos antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

#### I.3.1. Antibióticos $\beta$ -lactámicos

Los sistemas  $\beta$ -lactámicos se conocen clásicamente por sus propiedades antibacterianas y constituyen, junto con los macrólidos y las fluoroquinolonas, una de las tres clases más importantes de antibióticos. La actividad antibacteriana de las  $\beta$ -lactamas se debe a su capacidad para inhibir enzimas esenciales (transpeptidasas y carboxipeptidasas, PBPs) en la síntesis de la pared bacteriana, de modo que ésta o bien no se forma o bien no lo hace correctamente, lo que, en cualquier caso, lleva a la muerte celular. El mecanismo fundamental de esta inhibición implica la acilación irreversible de la enzima por parte del antibiótico mediante la ruptura del enlace amídico del anillo  $\beta$ -lactámico (Figura I.1).<sup>96</sup> La reactividad y selectividad de estos compuestos frente a diferentes sustratos biológicos depende tanto de los sustituyentes del ciclo de cuatro eslabones como de los anillos fusionados a él.

<sup>96</sup> a) Hubschwerlen, C.  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*; Taylor, J. B. and Triggle, D., Eds.; Elsevier Ltd: Oxford, UK, **2007**; Vol. 7, 479. b) Frère, J. M.; Nguyen-Distèche, M.; Coyette, J.; Joris, B. *The Chemistry of  $\beta$ -lactams*; Page, M. I., Ed.; Blackie: Glasgow, **1992**; 148. c) Neu, H. C. *The Chemistry of  $\beta$ -lactams*; Page, M. I., Ed.; Blackie: Glasgow, **1992**; 101. d) Page, M. I.; Laws, A. P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5631. e) Morin, R. B.; Gorman, M. *Chemistry and Biology of  $\beta$ -Lactam Antibiotics*. Eds.; Academic Press, New York, **1982**. Vol. 1, Boyd, D. B., 437. f) Herzberg, O.; Moulton, J. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1991**, 1, 946.

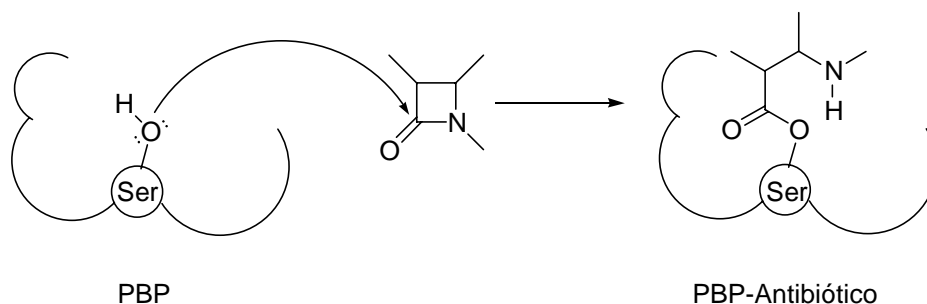


Figura I.1

Sin embargo, los microorganismos han desarrollado diferentes estrategias para defenderse de la acción antibiótica (resistencia bacteriana). Las principales son: 1) la síntesis de las enzimas denominadas genéricamente  $\beta$ -lactamasas, que destruyen el anillo de 2-azetidinona por hidrólisis o derivatización (acetilación, fosforilación, etc.) del mismo; 2) la modificación de la enzima diana (PBP); y 3) la disminución de la permeabilidad de la membrana bacteriana a los antibióticos.<sup>97</sup>

La rápida evolución de la resistencia bacteriana frente a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos ha impulsado la investigación en busca de nuevos compuestos más eficaces.<sup>98</sup> En la Tabla I.1 se presentan las principales familias de compuestos  $\beta$ -lactámicos con actividad antibiótica y algunos ejemplos representativos.

Durante décadas, la principal estrategia para evitar la resistencia bacteriana ha sido la introducción de pequeñas variaciones en la estructura básica de las penicilinas y las cefalosporinas, de forma que las  $\beta$ -lactamasas no fueran capaces de reconocer el principio activo.<sup>99</sup> Sin embargo, estos antibióticos clásicos ya han pasado por cuatro generaciones y cada vez hay más cepas de

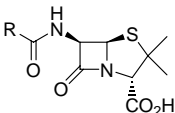
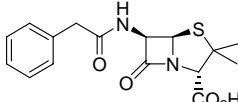
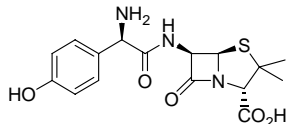
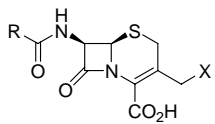
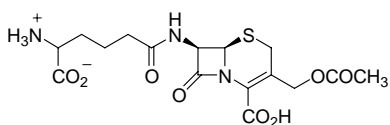
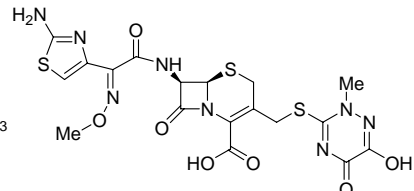
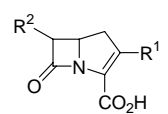
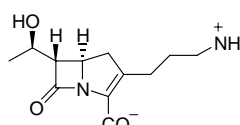
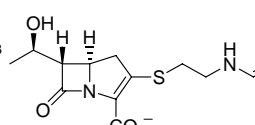
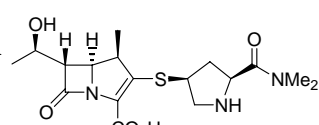
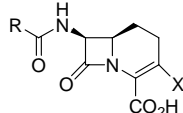
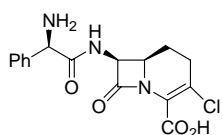
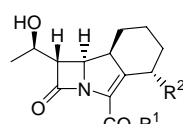
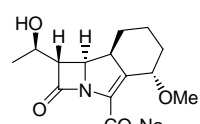
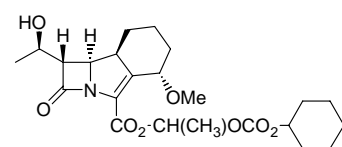
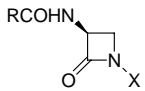
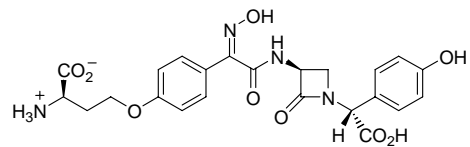
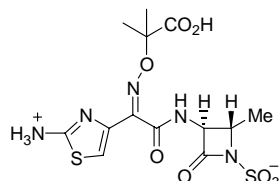
<sup>97</sup> Para una revisión, véase referencia 1a.

<sup>98</sup> Véanse, por ejemplo: a) Singh, G. S. *Mini-Rev. in Med. Chem.* **2004**, *4*, 69. b) Singh, G. S. *Mini-Rev. in Med. Chem.* **2004**, *4*, 93. c) Dalhoff, A.; Thomson, C. J. *Chemotherapy* **2003**, *49*, 105.

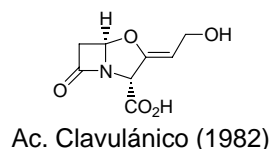
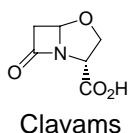
<sup>99</sup> Para una revisión general sobre penicilinas y cefalosporinas, véase: a) Nathwani, D.; Wood, M. J. *Drugs* **1993**, *45*, 866. Para una revisión sobre la evolución de las cefalosporinas y su clasificación, véase: b) García-Rodríguez, J. A.; Bellido, J. L. M.; Sánchez, J. E. G. *Int. J. Antimicrob. Agents* **1995**, *5*, 231. Para una revisión general sobre penicilinas, véase: c) *Penicillins*; Marchand-Brynaert, J.; Brulé, C. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. Eds.; Elsevier: Oxford, UK, **2008**, Vol. 2, 173-238. Para una revisión reciente sobre cefalosporinas, véase: Alcaide, B.; Aragoncillo, C.; Almendros, P. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. Eds.; Elsevier: Oxford, UK, **2008**, Vol. 2, 111-172.

*Staphylococcus aureus*, causantes de fiebres y neumonías, que son resistentes a penicilinas y cefalosporinas.<sup>100</sup>

**Tabla I.1.** Principales familias de antibióticos  $\beta$ -lactámicos y algunos ejemplos representativos.

Familia	Ejemplos	
 Penams (Penicilinas)	 Penicilina G (1929)	 Amoxicilina (1971)
 Cefems (Cefalosporinas)	 Cefalosporina C (1945)	 Ceftriaxone
 Carbapenems	 Tienamicina (1976)	 Imipenem (1980)
	 Meropenem (1980)	
 Carbacefems	 Lorabid (1992)	
 Trinems	 Sanfetrinem (1992)	 Sanfetrinem cilexetil
 Monobactamas	 Nocardicina (1979)	 Aztreonam (1981)

<sup>100</sup> a) Neu, H. C. *Science* **1992**, 257, 1064. b) Hook, V. *Chemistry in Britain* **1997**, 33, 34.



En 1976 se descubrió la tienamicina,<sup>101</sup> que posee un esqueleto  $\beta$ -lactámico bicíclico análogo al de las penicilinas, pero sin el átomo de azufre. Esta nueva estructura recibió el nombre genérico de carbapenem, y dio origen a una nueva era en la química y la biología de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Actualmente se conocen más de treinta carbapenem naturales, entre los que destacan como representantes más característicos las tienamicinas,<sup>102</sup> los ácidos olivánicos,<sup>103</sup> las carpetimicinas,<sup>104</sup> las asporenomicinas,<sup>105</sup> las pluracidomicinas<sup>106</sup> y los carbapenems del grupo PS.<sup>107</sup>

Por su parte, los carbacefems, como por ejemplo el Lorabid, son los análogos carbonados de las cefalosporinas.<sup>108</sup> Los carbacefems sólo resultan accesibles a través de síntesis química, pero cuentan con la ventaja de ser más estables que las cefalosporinas conservando la actividad antibacteriana de éstas.

Los carbapenems son resistentes a un amplio espectro de  $\beta$ -lactamasas, particularmente a las codificadas por plásmidos, y muy activos frente a bacterias Gram-(+) y Gram(-). Desafortunadamente, son compuestos muy reactivos, debido a que poseen un sistema bicíclico altamente tensionado. Por esta razón,

<sup>101</sup> Kropp, H.; Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Sudenlof, J.; Darland, G.; Birnbaum, J. *Intersci. Conf. Antimicrob. Agents and Chemother.* Chicago III, **1976**.

<sup>102</sup> Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Goegelman, R.; Currie, S. A.; Jackson, M.; Stapley, E. O.; Miller, T. W.; Hendlin, D.; Mochales, S.; Hernández, S.; Woodruff, H. B.; Birnbaum, J. *J. Antibiot.* **1979**, 32, 1.

<sup>103</sup> Birnbaum, A. G.; Butterworth, D.; Cole, M.; Hanscomb, G.; Hood, J. D.; Reading, C.; Rolinson, G. N. *J. Antibiot.* **1979**, 29, 668.

<sup>104</sup> Nozaki, Y.; Harada, S.; Kitano, K.; Imada, A. *J. Antibiot.* **1984**, 37, 218.

<sup>105</sup> Shoji, J.; Hino, H.; Sakazaki, R.; Tsuji, N.; Nagashima, K.; Matsumoto, K.; Takahashi, Y.; Kozuki, S.; Hattori, S.; Kondo, E.; Tanaka, K. *J. Antibiot.*, **1982**, 35, 15.

<sup>106</sup> Tsuji, N.; Nagashima, K.; Kobayashi, M.; Terui, Y.; Matsumoto, K.; Kondo, E. *J. Antibiot.* **1982**, 35, 536.

<sup>107</sup> Okamura, K.; Hirata, S.; Okumura, Y.; Fukagawa, Y.; Shimauchi, Y.; Kouno, K.; Ishikura, T. *J. Antibiot.* **1978**, 31, 480.

<sup>108</sup> a) Para una revisión bibliográfica sobre carbacefems: síntesis, estabilidad y bioactividad, véase: Cooper, R. D. G. *The Chemistry of  $\beta$ -Lactams*; Page, M. I., Ed; Chapman and Hall: London, **1992**, Capítulo 8, 272. Ver también: b) Folmer, J. J.; Acero, C.; Thai, D. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8170. c) Palomo, C.; Ganboa, I.; Kot, A.; Dembowski, L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6398. d) Ciufolini, M. A. *Chem. Commun.* **1996**, 881. e) Lozt, B. T.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 618.

son inactivos *in vivo*, ya que son hidrolizados fácilmente en el riñón por acción de la enzima deshidropeptidasa I (DHP-I). La introducción de un sustituyente metilo con estereoquímica  $\beta$  en la posición C1 del esqueleto de *trans*-carbapenem, como en el compuesto meropenem,<sup>109</sup> aumenta considerablemente la estabilidad de estos compuestos frente a la DHP-I, conservando además una excelente actividad antibacteriana y una mayor estabilidad química.<sup>110</sup>

Desgraciadamente, como en ocasiones anteriores, han aparecido ya cepas bacterianas resistentes a carbapenems, como *B. fragilis* y *P. aeruginosa*, que poseen  $\beta$ -lactamasas metalocíncicas, y que se teme que lleguen a ser un problema grave.<sup>111</sup>

Más recientemente, se ha descrito una nueva clase de carbapenems tricíclicos no naturales: los trinems (anteriormente se denominaron tribactamas).<sup>112</sup> Estos compuestos son los principales representantes de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos de tercera generación (como el sanfetrinem (GV-104326), 1992). Combinan la estructura de tienamicina con la de  $\beta$ -metilcarbapenem, pero incorporada a una estructura policíclica, lo que les confiere una gran resistencia a todo tipo de  $\beta$ -lactamasas y una elevada estabilidad frente a la DHP-I.<sup>113</sup> Además, tienen una gran actividad y un amplio espectro antibacteriano.

Otro importante grupo de antibióticos  $\beta$ -lactámicos lo constituyen las  $\beta$ -lactamas monocíclicas. Este tipo de productos, a pesar de ser estructuralmente distintos a los antibióticos clásicos, muestran elevada actividad biológica y se han estudiado desde mediados de los años 70, cuando se aislaron por primera vez a

---

<sup>109</sup> a) Blumer, J. L. *Int. J. Antimicrob. Agents* **1997**, 8, 73. b) Para una síntesis reciente de este tipo de metilcarbapenems, véase: Yasuda, N.; Huffman, M. A.; Ho, G.-J.; Xavier, L. C.; Yang, C.; Emerson, K. M.; Tsay, F.-R.; Li, Y.; Kress, M. H.; Rieger, D. L.; Karady, S.; Sohar, P.; Abramson, N. L.; De Camp, A. E.; Mathre, D. J.; Douglas, A. W.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5438.

<sup>110</sup> a) Shih, D. H.; Fayter, J. A.; Cama, L.; Christensen, B. G.; Hershfield, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 583. b) Shih, D. H.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 587.

<sup>111</sup> a) Rasmussen, B. A.; Bush, K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 223. b) Payne, D. J. *J. Med. Microbiol.* **1993**, 39, 93.

<sup>112</sup> a) Tamburini, B.; Perboni, A.; Rossi, T.; Donati, D.; Andreotti, D.; Gaviraghi, G.; Carlesso, R.; Bismara, C. Eur. Pat. Appl. EP0416953 A2, 1991; *Chem. Abstr.* **1992**, 116, 235337t. b) Perboni, A.; Rossi, T.; Gaviraghi, G.; Ursini, A.; Tarzia, G. WO 9203437, 1992; *Chem. Abstr.* **1992**, 117, 7735.

<sup>113</sup> Para una revisión sobre trinems, véase: Biondi, S. *Anti-Infectives: Recent Advances in Chemistry and Structure Activity Relationship*. Bentley, P. H.; O'Hanlon, P. J. Eds, RSC: Cambridge; Special Publication M0 198, **1997**, 86.

partir de fuentes naturales. Los representantes más típicos de esta familia de antibióticos son las nocardinas<sup>114</sup> y las monobactamas.<sup>115</sup>

Una línea alternativa para combatir a los microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasas implica la utilización de terapias combinadas. En estos casos, el antibiótico  $\beta$ -lactámico se protege de la hidrólisis enzimática administrándose conjuntamente con un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas.<sup>116</sup> Estos inhibidores, análogos estructurales de las  $\beta$ -lactamas, se unen de manera irreversible a las  $\beta$ -lactamasas, permitiendo que el antibiótico desarrolle su actividad antibacteriana. Así, la combinación de la amoxicilina (antibiótico) y el ácido clavulánico (inhibidor) se ha estado administrando con éxito relativo en el tratamiento de infecciones por cepas resistentes a la amoxicilina (Tabla I.1).

La mutación de los microorganismos, acelerada por el uso masivo de inhibidores del tipo del ácido clavulánico, ha producido cepas capaces no sólo de hidrolizar los antibióticos, sino también de evitar la acción de estos inhibidores. Por tanto, y al igual que sucede con los principios activos, ha sido necesario desarrollar nuevos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas como alternativa a los más clásicos.<sup>117</sup>

### **I.3.2. Actividad no antibiótica de las $\beta$ -lactamas**

En los últimos años se han descubierto nuevos derivados de  $\beta$ -lactamas que presentan actividad biológica diferente de la clásica actividad antibacteriana. Se ha descrito, por ejemplo, la eficacia del ezetimibe (Sch 58235) como inhibidor de la absorción del colesterol; esta molécula se ha comercializado para el tratamiento de la hipercolesterolemia adquirida.<sup>118</sup> Además, se han descubierto otras estructuras  $\beta$ -lactámicas de interés biológico, como inhibidores del antígeno

---

<sup>114</sup> a) Aoki, H.; Sakai, H.; Kohsaka, M.; Konomi, T.; Hosoda, J.; Kubochi, Y.; Iguchi, E.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1976**, 29, 492, 890. b) Hashimoto, M.; Komori, T.; Kamiya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3023.

<sup>115</sup> a) Imada, A.; Kitano, K.; Kintaka, K.; Muroi, M.; Asai, M. *Nature* **1981**, 289, 590. b) Sykes, R. B.; Cimarusti, C. M.; Boner, D. P.; Bush, K.; Floyd, D. M.; Georgopapadakou, N. H.; Koster, W. H.; Liu, W. C.; Parker, W. L.; Principe, P. A.; Rathnum, M. L.; Slusarchyk, W. A.; Trejo, W. H.; Wells, J. S. *Nature* **1981**, 291, 489.

<sup>116</sup> Cole, M. *Drugs of the Future* **1981**, 6, 697.

<sup>117</sup> Buynak, J. D. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1951.

<sup>118</sup> a) Kværnø, L.; Werder, M.; Hauser, H.; Carreira, E. M. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6035. b) Véase referencia 2a. c) Kværnø, L.; Ritter, T.; Werder, M.; Hauser, H.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4653. d) Clader, J. W. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1.

específico de la próstata,<sup>119</sup> inhibidores de proteasas,<sup>120</sup> inhibidores de la trombina<sup>121</sup> e inhibidores de la elastasa leucocitaria humana (HLE).<sup>122</sup> Asimismo, recientemente se han identificado estructuras  $\beta$ -lactámicas derivadas de iminas poliaromáticas, que presentan actividad anticancerígena (Figura I.2).<sup>123</sup>

Estudios recientes han demostrado que el ceftriaxone (Tabla I.1) presenta, además de su clásica actividad antibacteriana, una importante actividad como neuroprotector, ya que aumenta la cantidad de proteína transportadora de glutamato (GLT1), que es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso.<sup>124</sup>

---

<sup>119</sup> Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Becker, G. W.; Chen, B.; Cheng, L.; Cooper, S. L.; Hermann, R. B.; Howe, T. J.; McCoull, W.; McNulty, A. M.; Neubauer, B. L.; Pritchard, G. J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1491.

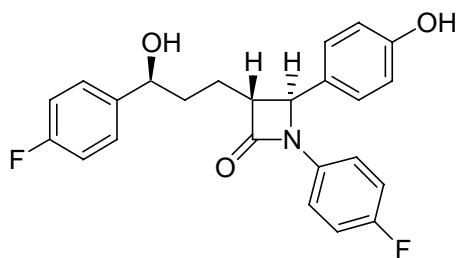
<sup>120</sup> a) Corey, E. J.; Hogan, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15386. b) Gerona-Navarro, G.; Pérez de Vega, M. J.; García-López, M. T.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; González-Muñiz, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2253.

<sup>121</sup> Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Maggioni, F.; Puglisi, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2952.

<sup>122</sup> Clemente, A.; Domingos, A.; Grancho, A. P.; Iley, J.; Moreira, R.; Neres, J.; Palma, N.; Santana, A. B.; Valente, E. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1065.

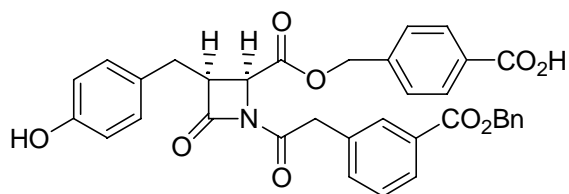
<sup>123</sup> a) Banik, B. K.; Becker, F. F.; Banik, I. *Bioorg. & Med. Chem.* **2004**, *12*, 2523. b) Banik, I.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 12.

<sup>124</sup> Rothstein, J. D.; Patel, S.; Regan, M. R.; Haenggeli, C.; Huang, Y. H.; Bergles, D. E.; Jin, L.; Hoberg, H. D.; Vidensky, S.; Chung, D. S.; Toan, S. V.; Bruijn, L. I.; Su, Z.; Gupta, P.; Fisher, P. B. *Nature* **2005**, *433*, 73.

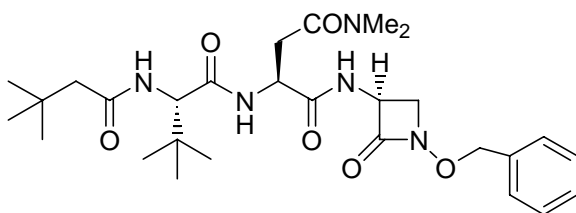


Ezetimibe

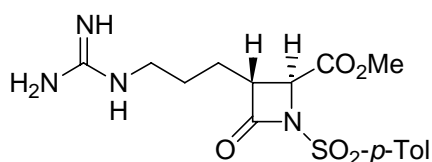
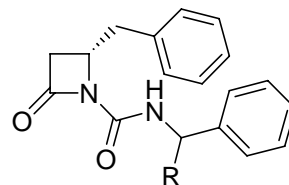
Inhibidor de absorción del colesterol



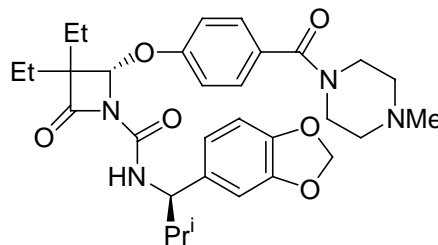
Inhibidor del antígeno específico de la próstata



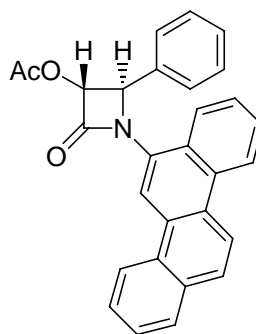
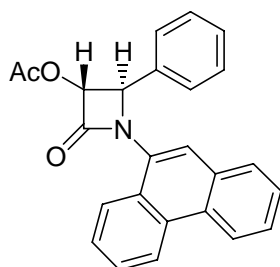
Inhibidores de la proteasa del citomegalovirus humano



Inhibidor de trombina



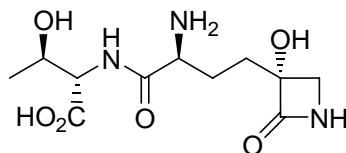
Inhibidor de HLE

Inhibidores del crecimiento celular  
(capacidad anticancerígena)**Figura I.2**

Finalmente, podemos citar la tabtoxina (Figura I.3) y sus análogos, monobactamas 3-hidroxi-3-sustituidas, que presentan actividad inhibidora de la glutamina sintetasa, una enzima esencial en el metabolismo del nitrógeno.<sup>125</sup>

<sup>125</sup> a) Dolle, R. E.; Hughes, M. J.; Li, C.-S.; Kruse, L. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1448. b) Greenlee, W. J.; Springer, J. P.; Patchett, A. A. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 165.





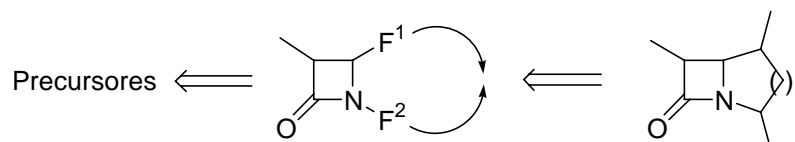
Tabtoxina

**Figura I.3**

### I.3.3. Síntesis de $\beta$ -lactamas bicíclicas catalizadas por metales

La construcción de los sistemas  $\beta$ -lactámicos bicíclicos [4,5] y [4,6], característicos de los carbapenems y carbacefems, respectivamente, supone la resolución de dos problemas fundamentales: la construcción de un sistema bicíclico tensionado y el control de la estereoquímica de los diferentes centros estereogénicos.

Las aproximaciones sintéticas más utilizadas hasta la fecha se basan en la preparación de una  $\beta$ -lactama monocíclica adecuadamente funcionalizada, sobre la que posteriormente se efectúa el cierre del segundo anillo (Esquema I.98).<sup>126</sup> En la presente Memoria, repasaremos las metodologías más relevantes que utilizan sales de metales de transición en cantidad catalítica en la etapa de formación del biciclo.

**Esquema I.98**

La mayoría de los métodos catalizados por metales utilizados para el cierre del segundo anillo en la síntesis de  $\beta$ -lactamas bicíclicas implican la formación de los enlaces C4–N5 en carbacefems y C3–N4 en carbapenems.

<sup>126</sup> Para revisiones bibliográficas sobre anelación de  $\beta$ -lactamas, véanse: a) Kant, J.; Walker, D. G. *The Organic Chemistry of  $\beta$ -Lactams*; Georg, G. I., Ed. VCH Publishers: New York, **1993**; Capítulo 3. b) Palomo, C. *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*; Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg, **1990**, 565.

Ejemplos de esta aproximación son la inserción de carbenoides de rodio (protocolo de la Merck),<sup>127</sup> y la ciclación vía complejos  $\pi$ -alil-Pd.<sup>128</sup> Más recientemente, se han aplicado los procesos de metátesis de dienos y eninos catalizados por Mo y Ru a la síntesis de carbacefems y homólogos superiores.<sup>129</sup> Otro procedimiento para acceder a estructuras  $\beta$ -lactámicas de tipo carbapenem consiste en la ciclación intramolecular de eninos en presencia de un catalizador de rutenio.<sup>130</sup>

En el Esquema I.99 se resumen algunos de los métodos clásicos más significativos para la síntesis de carbapenems y carbacefems.

Más recientemente se han desarrollado nuevas metodologías, que implican la catálisis con metales más novedosos. En este sentido, Lee y col. han descrito la preparación de  $\beta$ -lactamas bicíclicas referibles a carbapenems por tratamiento de los derivados de 4-(1-alenil)-2-azetidinona con cantidades catalíticas de Au(III) (Esquema I.100).<sup>131</sup>

Por otra parte, Jiang y col. han descrito la síntesis de derivados de carbapenems, a través de ciclaciones de 4-propargil-2-azetidinonas y 4-alenil-2-azetidinonas catalizadas por Pt(II) (Esquema I.101).<sup>132</sup>

---

<sup>127</sup> Carbapenems: a) Kume, M.; Ooka, H.; *Tetrahedron* **1997**, 5, 1635. b) Kume, M.; Kubota, T.; Iso, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8043. c) Balkovec, J. M.; Szymonifka, M. J.; Heck, J. V.; Ratcliffe, R. W. *J. Antibiot.* **1991**, 44, 1172. Carbacefems: d) Teng, M.; Gasparski, C. M.; Williams, M. A.; Miller, M. J. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2431.

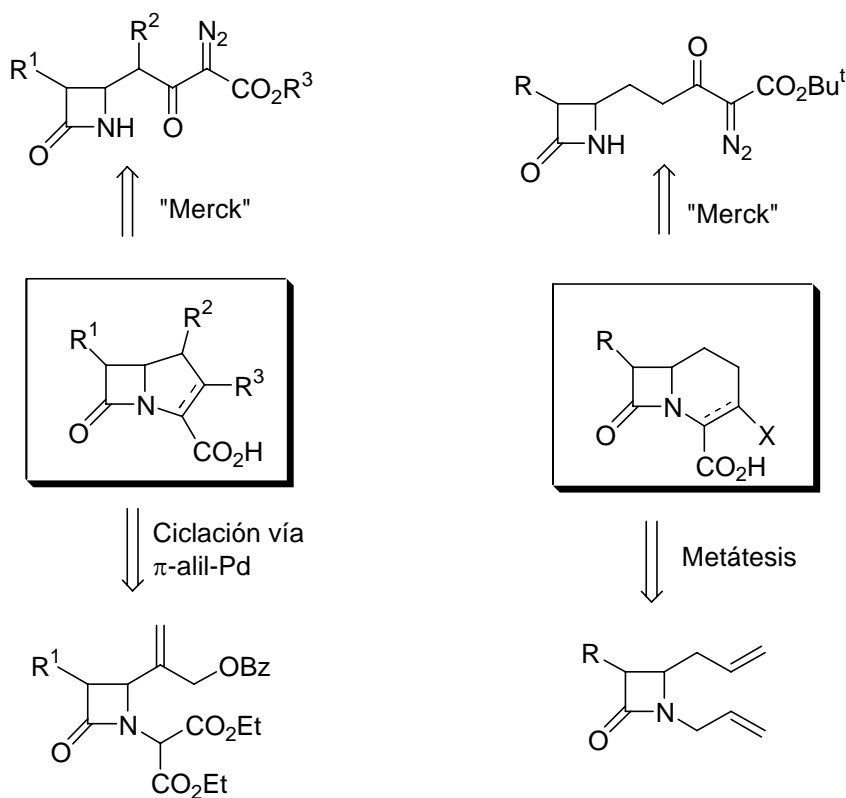
<sup>128</sup> Roland, S.; Durand, J. O.; Savignac, M.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3007.

<sup>129</sup> a) Barret, A. G. M.; Ahmed, M.; Baker, S. P.; Baugh, S. P. D.; Braddock, D. C.; Procopiou, P. A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3716. b) Tarling, C.; Holmes, A.; Marwell, R.; Pearson, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 1695. c) Barrett, A. G. M.; Baugh, S. P. D.; Braddock, D. C.; Flack, K.; Gibson, V. C.; Giles, M. R.; Marshall, E. L.; Procopiou, P. A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7893. d) Barrett, A. G. M.; Baugh, S. P. D.; Gibson, V. C.; Giles, M. R.; Marshall, E. L.; Procopiou, P. *Chem. Commun.* **1996**, 2231. e) Barrett, A. G. M.; Baugh, S. P. D.; Gibson, V. C.; Giles, M. R.; Marshall, E. L.; Procopiou, P. *Chem. Commun.* **1997**, 155. f) Barrett, A. G. M.; Baugh, S. P. D.; Braddock, D. C.; Flack, K.; Gibson, V. C.; Procopiou, P. *Chem. Commun.* **1997**, 1375.

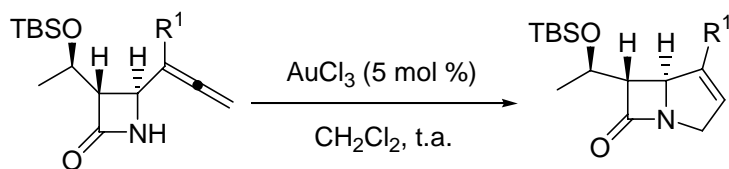
<sup>130</sup> Mori, M.; Kozawa, Y.; Nishida, M.; Kanamaru, M.; Onozuka, K.; Takimoto, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3245.

<sup>131</sup> Lee, P. H.; Kim, H.; Lee, K.; Kim, M.; Noh, K.; Kim, H.; Seomoon, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1840.

<sup>132</sup> Jiang, B.; Tian, H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7942.

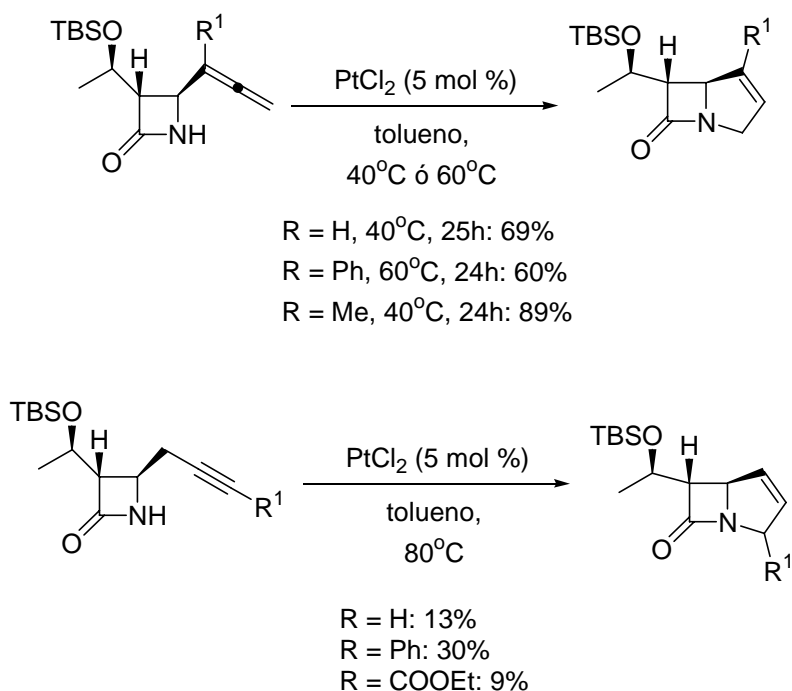


Esquema I.99



$R^1 = Me$ , 15min: 65%  
 $R^1 = NBu$ , 20min: 81%  
 $R^1 = THPOCH_2$ , 60min: 80%  
 $R^1 = Ph$ , 15min: 85%  
 $R^1 = 2\text{-naftil}$ , 60min: 71%

Esquema I.100

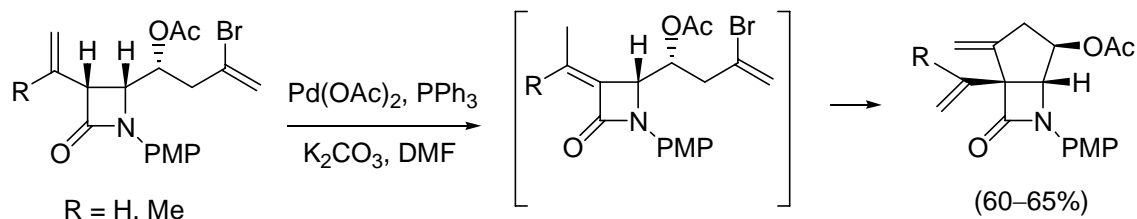


Esquema I.101

Por otra parte, cabe destacar el avance espectacular en la preparación de otros tipos de estructuras bicíclicas que no se engloban dentro de los sistemas de carbapenem y carbacefem,<sup>133</sup> aunque el número de rutas sintéticas basadas en la catálisis metálica es bastante más restringido. Recientemente, se ha desarrollado en nuestro grupo de trabajo una nueva metodología sencilla y eficaz para la preparación de una gran variedad de  $\beta$ -lactamas bicíclicas fusionadas de estructura no convencional. Se han preparado distintos alcoholes bromohomoalílicos alquenilsustituídos que en condiciones de ciclación Heck han dado lugar a las correspondientes estructuras bicíclicas.<sup>134</sup> En el Esquema I.102 se muestra uno de los ejemplos.

<sup>133</sup> Para una revisión sobre la síntesis de  $\beta$ -lactamas bi- y tricíclicas fusionadas de estructura no convencional, véase: Alcaide, B.; Almendros, P. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 245.

<sup>134</sup> Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2713.

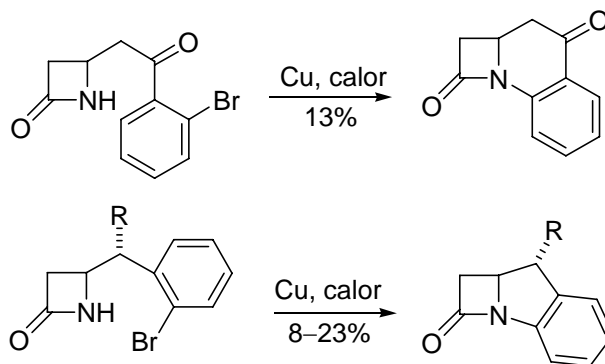


Esquema I.102

#### I.3.4. Síntesis de $\beta$ -lactamas policíclicas catalizadas por metales

En contraste con las numerosas investigaciones sobre  $\beta$ -lactamas bicíclicas, el estudio de compuestos  $\beta$ -lactámicos policíclicos es un campo relativamente poco explorado dentro del campo de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Sin embargo, recientemente se han descrito algunas síntesis de sistemas policíclicos que implican el uso de metales como catalizadores.

Wakselman <sup>135</sup> ha descrito la preparación tanto de 2,3-benzocarbapenems como de 3,4-benzocarbacefems, por sustitución aromática intramolecular promovida por cobre en 4-[2-(*o*-bromofenil)metil]- y 4-[2-(*o*-bromofenil)etil]-2-azetidinonas, respectivamente, con rendimientos moderados o bajos (Esquema I.103).

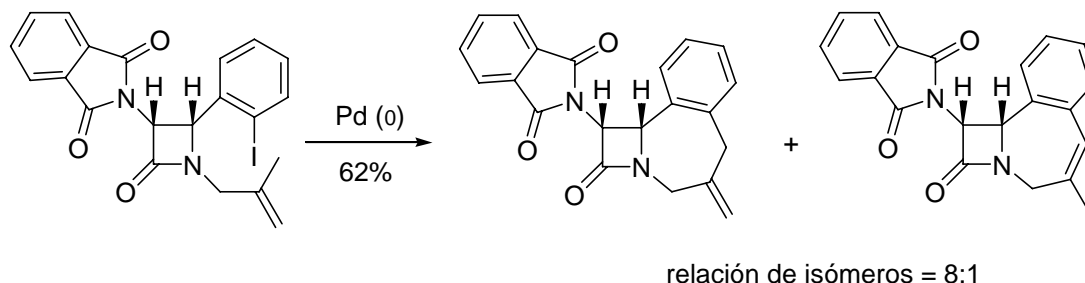


Esquema I.103

Por otro lado, Grigg y col. han descrito la síntesis de  $\beta$ -lactamas tricíclicas fusionadas a partir de yodoaril- $\beta$ -lactamas, a través de una reacción de

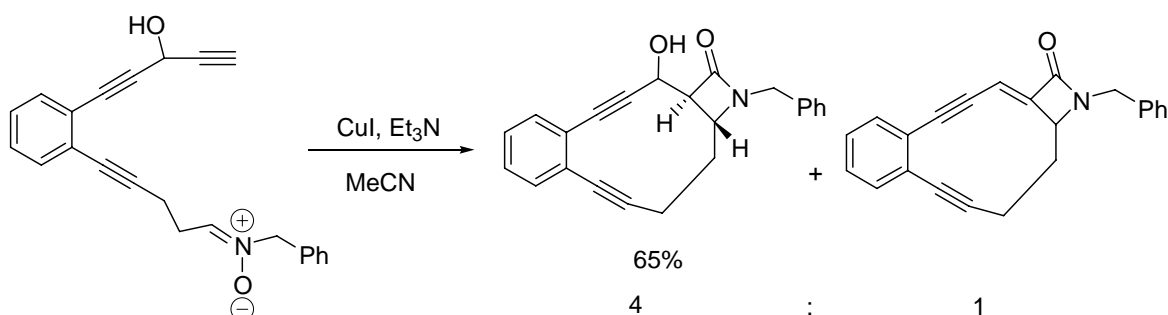
<sup>135</sup> a) Joyeau, R.; Dugenet, Y.; Wakselman, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 431. b) Joyeau, R.; Yadav, L. D. S.; Wakselman, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1899.

ciclación catalizada por paladio (Esquema I.104).<sup>136</sup> Las  $\beta$ -lactamas tricíclicas se obtienen como una mezcla de isómeros.



**Esquema I.104**

Más recientemente Basak y col. describieron la síntesis de un sistema  $\beta$ -lactámico fusionado a enodinos, a través de una ciclación de Kinugasa promovida por cobre (Esquema I.105).<sup>137</sup>



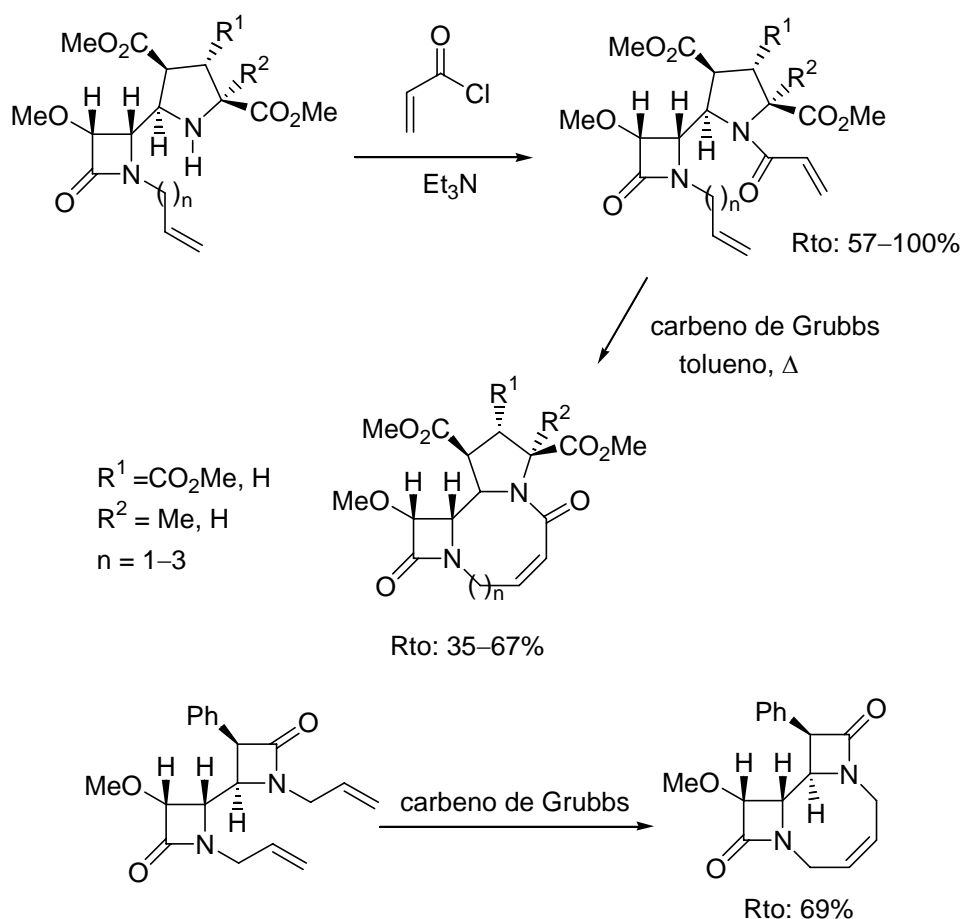
**Esquema I.105**

En nuestro grupo de investigación se viene trabajando en los últimos años en la síntesis de sistemas  $\beta$ -lactámicos policíclicos utilizando distintas metodologías de ciclación intramolecular. En este sentido, se ha desarrollado una atractiva combinación de cicloadición [2+2] ó [3+2] seguida de una reacción de metátesis con cierre de anillo, para acceder a  $\beta$ -lactamas tricíclicas fusionadas

<sup>136</sup> Burwood, M.; Davies, B.; Díaz, I.; Grigg, R.; Molina, P.; Sridharan, V.; Hughes, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9053.

<sup>137</sup> Pal, R.; Basak, A. *Chem. Commun.* **2006**, 2992.

con estructura de peptidomimético conformacionalmente restringido.<sup>138</sup> Esta metodología es muy versátil ya que permite la obtención de una gran variedad de  $\beta$ -lactamas tricíclicas muy funcionalizadas, con una simple variación de los sustituyentes presentes en los 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos, dipolarófilos, aminas y cloruros de ácido utilizados (Esquema I.106).

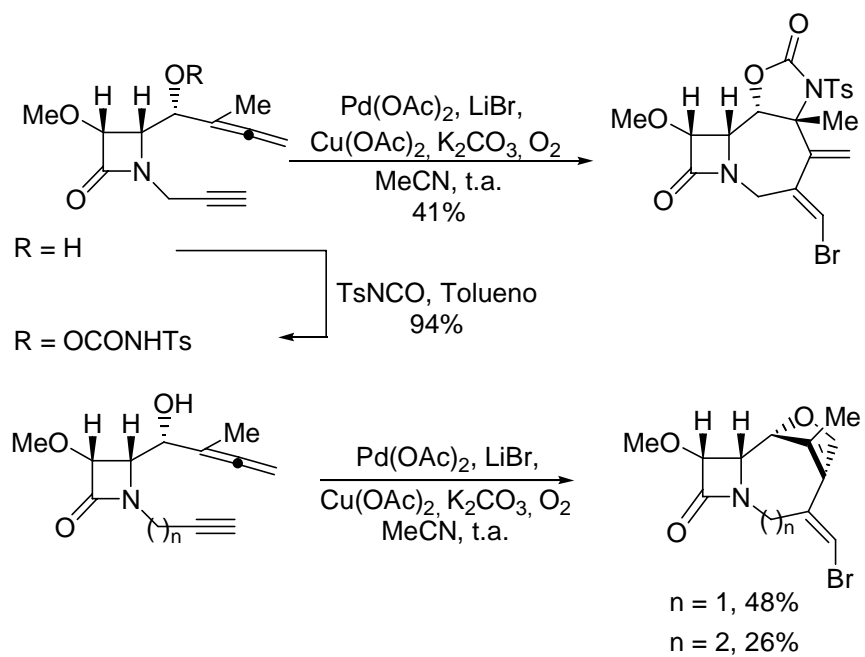


**Esquema I.106**

Por otra parte, la utilización de aleninoles  $\beta$ -lactámicos ha resultado de gran interés, proporcionando estructuras tricíclicas no convencionales a través de nuevos procesos tandem ciclación de alenos/reacción intramolecular de Heck (Esquema I.107).<sup>139</sup>

<sup>138</sup> Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Aly, M. F.; Redondo, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1426.

<sup>139</sup> Véase referencia 5a.



Esquema I.107





## **CAPÍTULO II**

### **REACCIONES DE OXICICLACIÓN DE ALQUINOLES $\beta$ -LACTÁMICOS**



## II. REACCIONES DE OXICLACIÓN DE ALQUINOLES $\beta$ -LACTÁMICOS

### II.1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

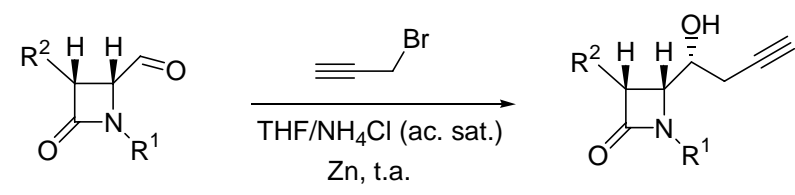
En este Capítulo abordaremos el estudio de diferentes reacciones de ox ciclación catalizadas por metales nobles, utilizando como materiales de partida alquinoles  $\beta$ -lactámicos, sustratos fácilmente accesibles a través de reacciones de adición sobre aldehídos o cetonas  $\beta$ -lactámicas.

#### II.1.1. Preparación de los precursores de ciclación

Debido al interés de nuestro grupo de investigación en el área de  $\beta$ -lactamas, decidimos explorar diferentes estrategias de ox ciclación de alquinoles, promovidas por metales, desarrollando de este modo estrategias sintéticas novedosas para la síntesis de estructuras bicíclicas  $\beta$ -lactámicas tanto fusionadas como no fusionadas.

Los precursores para la preparación de las estructuras bicíclicas no fusionadas, los alcoholes homopropargílicos **38a–c**, se prepararon a partir de los 4-oxoazetidín-2-carbaldehídos **37a–c**, a través de reacciones de carbonil-propargilación en condiciones de tipo Barbier (Tabla II.1).<sup>140</sup> Estas reacciones, mediadas por Zn, transcurren de forma totalmente regio y estereocontrolada.

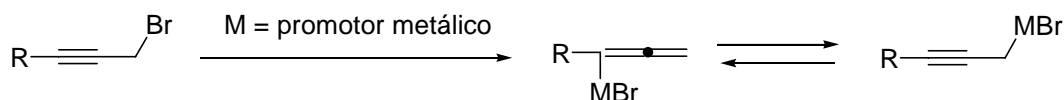
**Tabla II.1.** Reacción regioselectiva de propargilación de aldehídos **37**

					
Aldehído	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Producto	t(h)	Rto (%)
(+)- <b>37a</b>	PMP	MeO	(+)- <b>38a</b>	12	65
(+)- <b>37b</b>	Bn	MeO	(+)- <b>38b</b>	9	61
(-)- <b>37c</b>	Bn	PMPOCO	(+)- <b>38c</b>	10	50

En condiciones de tipo Barbier, no es fácil controlar la regioselectividad de los productos formados en la reacción entre bromuros de propargilo y compuestos carbonílicos. Esto se debe a que se supone que el bromuro de propargilo

<sup>140</sup> Véase referencia 5a.

reacciona con el metal y se establece un equilibrio entre las especies organometálicas de alenilo y propargilo (Esquema 1). A menudo, este equilibrio metalotrópico provoca una pobre regioselectividad en el producto orgánico final, debido a que las dos especies organometálicas pueden reaccionar con el grupo carbonilo.



### Esquema II.1

En experimentos previos llevados a cabo en nuestro grupo de trabajo sobre aldehídos  $\beta$ -lactámicos, se obtuvieron las mejores condiciones en cuanto a regioselectividad utilizando Zn como promotor metálico y como disolvente una mezcla THF/ $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac., sat.) (1:5).<sup>141</sup>

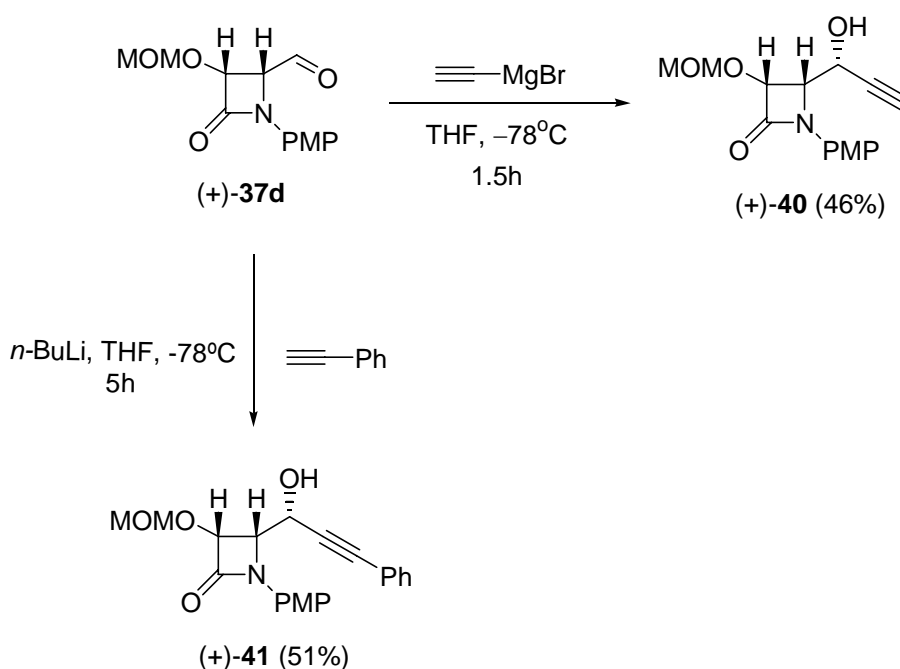
Los alquinos terminales **38** se funcionalizaron dando lugar a sus correspondientes fenilalquinoles **39** (Tabla II.2), por tratamiento con yodobenceno en condiciones de Sonoghasira. Se exploraron diferentes condiciones observándose que los mejores rendimientos se obtenían cuando se empleaba PhI en exceso, y acetonitrilo anhidro como disolvente.

**Tabla II.2.** Reacción de Sonoghasira sobre alquinoles **38**

Alquino	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Producto	t(h)	Rto (%)
(+)- <b>38a</b>	PMP	MeO	(-)- <b>39a</b>	48	72
(+)- <b>38b</b>	Bn	MeO	(+)- <b>39b</b>	22	73
(+)- <b>38c</b>	Bn	PMPOCO	(+)- <b>39c</b>	30	41

<sup>141</sup> Véase referencia 5a.

Como precursores para llevar a cabo las reacciones de oxidación que conducen a las  $\beta$ -lactamas bicíclicas fusionadas, se usaron además de los alquinos **38** y **39**, aquellos que se prepararon por adición diastereoselectiva de acetiluros de magnesio o litio al carbaldehído **37d**, según condiciones ya descritas y optimizadas en nuestro grupo de trabajo.<sup>142</sup> (Esquema II.2). En ambos casos, la reacción procedía con total estereoselectividad hacia los alcoholes propargílicos *sin*, manteniendo inalterada la estereoquímica del anillo de  $\beta$ -lactama.



**Esquema II.2**

Tanto en las reacciones de propargilación como de etinilación sobre 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos, el resultado estereoquímico observado, se puede interpretar según el modelo postulado por Felkin<sup>143</sup> y modificado posteriormente por Ahn,<sup>144</sup> tal y como se recoge en la Figura II.1.

<sup>142</sup> Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 993.

<sup>143</sup> Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 18, 2199.

<sup>144</sup> Anh, N. *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 114.

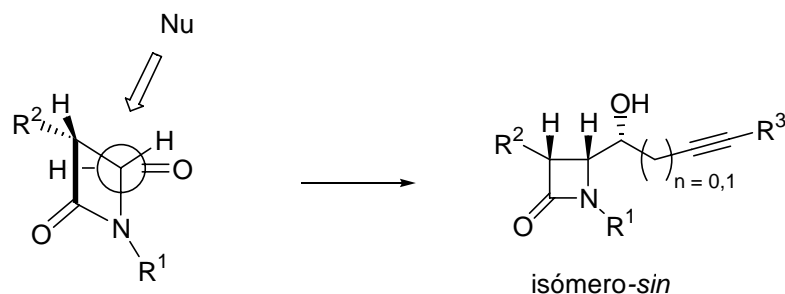


Figura II.1

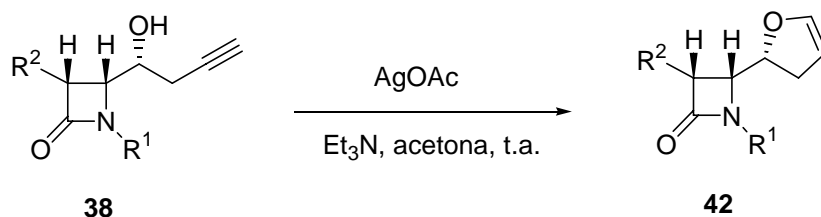
El sustituyente más electronegativo (el grupo nitrogenado del anillo de cuatro miembros) debe disponerse de forma perpendicular al grupo carbonilo. El reactivo nucleófilo en cada caso, el propargilmetal o el acetiluro metálico, debe atacar al grupo carbonilo en la conformación más favorecida, por la cara menos impedida, explicando de este modo la configuración *sin* preferente en los alcoholes obtenidos. Por otro lado, la sustitución en el acetiluro (presencia de  $R^3$ ) no parece tener influencia sobre la estereoselectividad del proceso.

## II.1.2. REACCIONES DE OXICLACIÓN DE ALQUINOLES

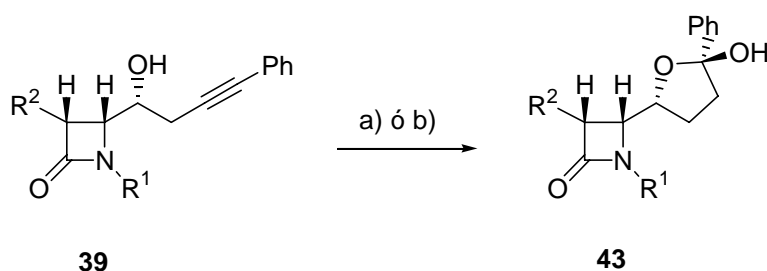
### II.1.2.1. Síntesis de $\beta$ -lactamas bicíclicas no fusionadas

Para iniciar nuestro estudio se eligieron los alquinoles **38a** y **39a** como sustratos modelo. Llevamos a cabo un primer intento de ciclación sobre el alquínol **38a** usando como catalizadores sales de oro y platino, pero desafortunadamente se recuperaba el material de partida. Sin embargo, la reacción del alquínol terminal **38a** con acetato de plata en presencia de trietilamina condujo al dihidrofurano no fusionado **42a** con buen rendimiento (70%). Del mismo modo, probamos estas condiciones de reacción en el fenilalquínol **39a**, observándose, que este sustrato era inerte en presencia de plata como promotor. Sin embargo, las sales de Au y Pt,  $AuCl_3$  y  $[PtCl_2(CH_2=CH_2)]_2$ , se mostraron como catalizadores excelentes para llevar a cabo la ciclación del alquínol **39a** al tetrahydrofurano **43a**.

La extrapolación de estas oxiclaciones al resto de alquinoles **38** y **39** condujo a los correspondientes dihidrofuranos y tetrahydrofuranos no fusionados a los anillos de  $\beta$ -lactama (Tablas II.3 y II.4).

**Tabla II.3.** Oxidaciones de alquinos **38** catalizadas por “Ag”

Alquinosol	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Producto	t(h)	Rto (%)
(+)-38a	PMP	MeO	(+)-42a	48	70
(+)-38b	Bn	MeO	(-)-42b	40	56

**Tabla II.4.** Oxidaciones de alquinos **39** catalizadas por “Au” ó “Pt”a) AuCl<sub>3</sub> (5 mol %), PTSA (10 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 5–6hb) [Pt(Cl<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>))<sub>2</sub>] (2 mol %), TDMPP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 2.5–5h

Alquinosol	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Producto	Rto(a)(%) <sup>a</sup>	Rto (b)(%) <sup>b</sup>
(-)-39a	PMP	MeO	(+)-43a	52	94
(+)-39b	Bn	MeO	(+)-43b	50	74
(+)-39c	Bn	PMPOCO	(+)-43c	44	65

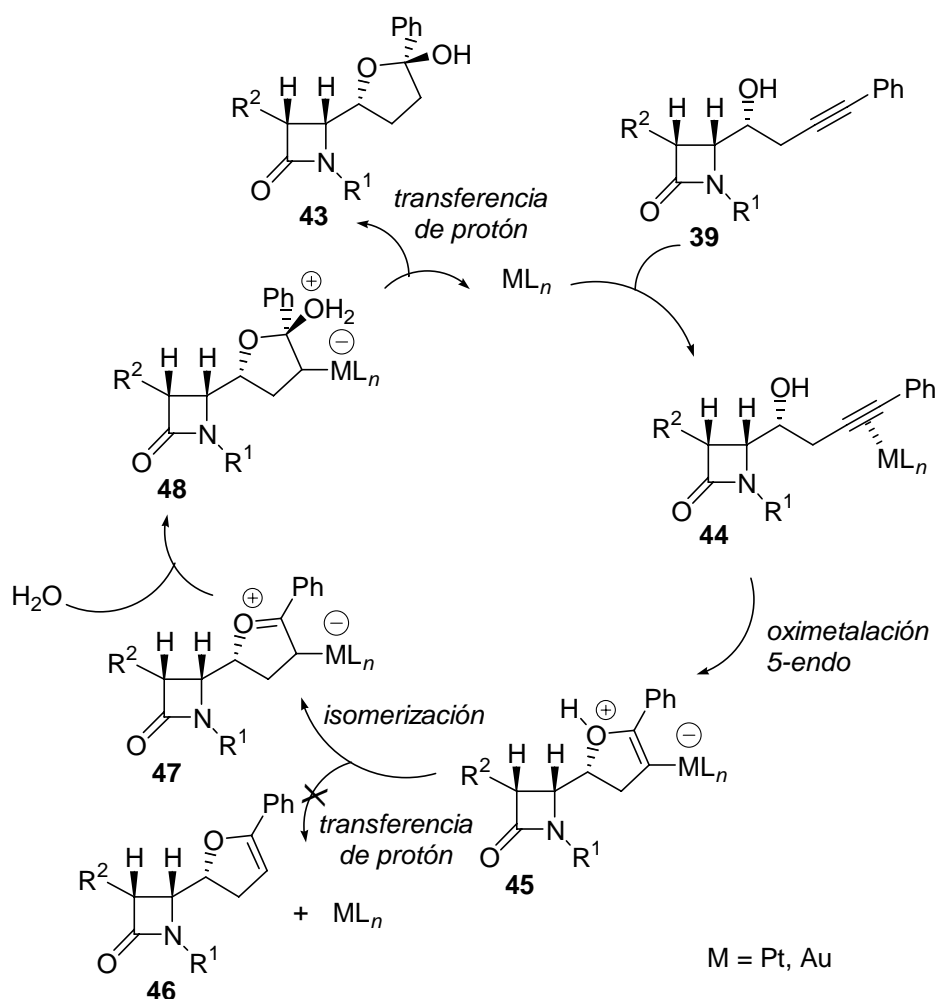
<sup>a</sup> Condiciones de reacción a). <sup>b</sup> Condiciones de reacción b).

Los resultados recogidos en la Tabla II.4 muestran que los tetrahydrofuril hemiacetales **43** son accesibles desde los correspondientes alcoholes homopropargílicos **39** a través de un proceso tándem de oxidación/hidroxilación utilizando catálisis de Au(III) y Pt(II). En esta transformación es necesaria el agua, que probablemente está presente en cantidades de traza en el disolvente o en el



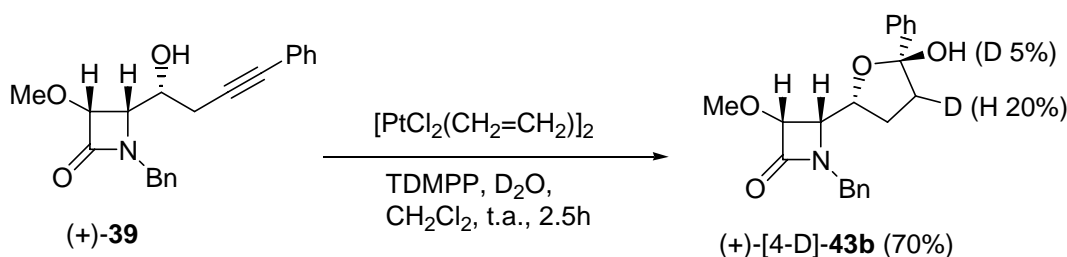
catalizador. A través de experimentos NOESY-1D, pudimos establecer la estereoquímica del nuevo centro estereogénico creado en los hemiacetales **43**.

Un posible mecanismo que permitiría explicar la transformación catalizada por Au(III) y Pt(II) de los alcoholes homopropargílicos **39** en los tetrahydrofuril hemiacetales **43**, es el que se recoge en el Esquema II.3. Inicialmente se forma un complejo  $\pi$ , **44**, por coordinación de los cloruros de oro ó platino al triple enlace de los fenilalquinoles **39**. A continuación, una oximetalación 5-*endo* forma la especie **45**. Los enoles vinilmetálicos intermedios **45** no conducen al dihidrofurano **46** por desmetalación seguida de transferencia de protón. Por el contrario, la reorganización (catalizada por fosfina en el Pt, y catalizada por ácido de Brønsted en el Au) de las especies **45** genera las especies isoméricas **47**. El posterior ataque nucleófilo del agua a la posición bencílica desde la cara menos impedida forma el complejo **48**. La desmetalación, seguida de transferencia de protón libera el aducto **43** con la consiguiente regeneración de las especies de Pt(II) ó Au(III).



Esquema II.3

Con el fin de atrapar alguna especie organometálica intermedia que confirmase este mecanismo de reacción, llevamos a cabo estudios de marcaje isotópico con deuterio utilizando agua deuterada. Cuando la reacción tándem de ox ciclación/hidroxilación catalizada por Pt(II) del alcohol homopropargílico (+)-**39b** se llevó a cabo en presencia de dos equivalentes de  $D_2O$ , se obtuvo el aducto (+)-**43b** con incorporación adicional (80%) de deuterio en el carbono C4 del tetrahidrofurano (Esquema II.4). El hecho de que en la transformación del alquinoles (+)-**39b** en el tetrahidrofuril hemiacetal **43b** catalizada por Pt(II), en presencia de  $D_2O$ , se forme el compuesto deuterado [4-D]-**43b**, como se pone de manifiesto por el descenso de la integral de la señal a 3.14 ppm del espectro de  $^1H$ -RMN (que se asigna a la señal del protón H4 del anillo oxigenado de cinco miembros del compuesto **43b**), indica que se ha producido la deuterólisis del enlace carbono-platino en las especies **48**.



Esquema II.4

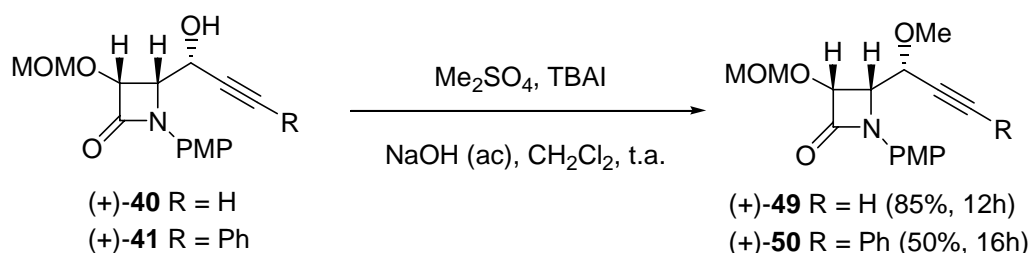
Una vez confirmado el mecanismo, y a pesar de que las reacciones de cicloisomerización de alquinos catalizadas por metales son bien conocidas, estas reacciones tándem de ox ciclación/hidroalcoxilación de alquinoles representan una novedad dentro del panorama de la química sintética.

#### II.1.2.2. Síntesis de $\beta$ -lactamas bicíclicas fusionadas

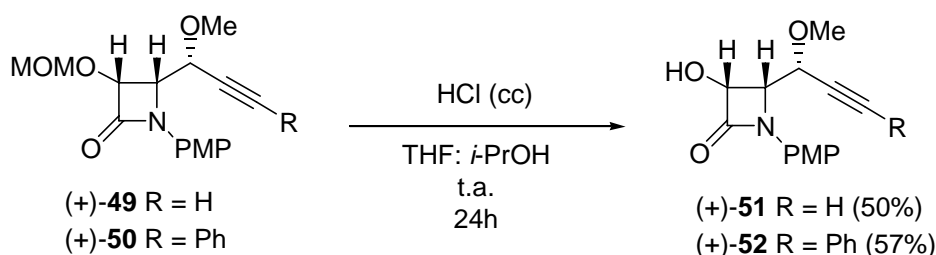
Con el objetivo de conocer el alcance de estas transformaciones, decidimos ensayar la tolerancia de las reacciones de heterociclación catalizadas por metales nobles en alcoholes bishomopropargílicos, para obtener  $\beta$ -lactamas bicíclicas fusionadas.

Primeramente, a partir de los alcoholes propargílicos **40** y **41**, mediante protocolos de protección y desprotección selectiva de grupos funcionales, sintetizamos los alcoholes bishomopropargílicos precursores **51** y **52**. De esta

forma, los alcoholes propargílicos **40** y **41** se protegieron en condiciones de transferencia de fase, a sus correspondientes éteres metílicos, **49** y **50** (Esquema II.5). Se eligió este grupo protector, porque era compatible con la subsiguiente desprotección del metoximetiléter, la cual se llevó a cabo según un protocolo descrito en la literatura utilizando HCl concentrado en una mezcla isopropanol:THF (1:1).<sup>145</sup> Este protocolo, condujo a los correspondientes alcoholes bishomopropargílicos **51** y **52** (Esquema II.6).



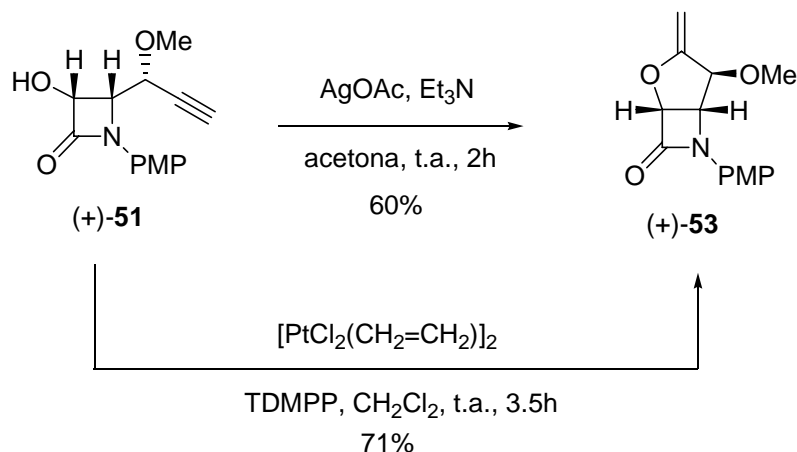
Esquema II.5



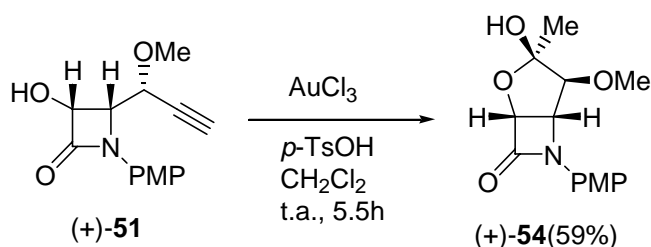
Esquema II.6

Una vez obtenidos los alcoholes bishomopropargílicos **51** y **52**, nos decidimos a ensayar las condiciones de reacción previamente utilizadas en los alcoholes homopropargílicos. Cuando el alcohol bishomopropargílico **51** se trató con acetato de plata se obtuvo el tetrahydrofurano **53** (Esquema II.7). El ataque nucleófilo en este caso tiene lugar al carbono interno del alquino, según una hidroalcoxilación 5-*exo-dig*. De forma similar, cuando el alquino **51** se trató con Pt(II), dio lugar al mismo tetrahydrofurano **53** en rendimiento ligeramente superior (Esquema II.7). A continuación, probamos la actividad catalítica del Au(III) en las mismas condiciones ensayadas anteriormente, observándose la formación del producto **54** resultante de la cicloeterificación/hidroalcoxilación (Esquema II.8).

<sup>145</sup> Fleming, M. J.; McManus, H. A.; Rudolph, A.; Chan, W. H.; Ruiz, J.; Dockendorff, C.; Lautens, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2112.

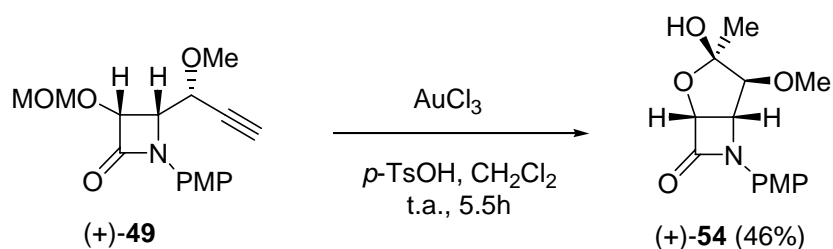


Esquema II.7



Esquema II.8

Sorprendentemente, cuando llevamos a cabo la reacción del alquínol metoximetiléter **49** en las condiciones catalíticas de Au(III) (Esquema II.9), obtuvimos el mismo tetrahidrofurano **54**, que cuando la reacción se llevó a cabo con el alquínol **51** con el grupo hidroxilo sin proteger, aunque con un menor rendimiento.

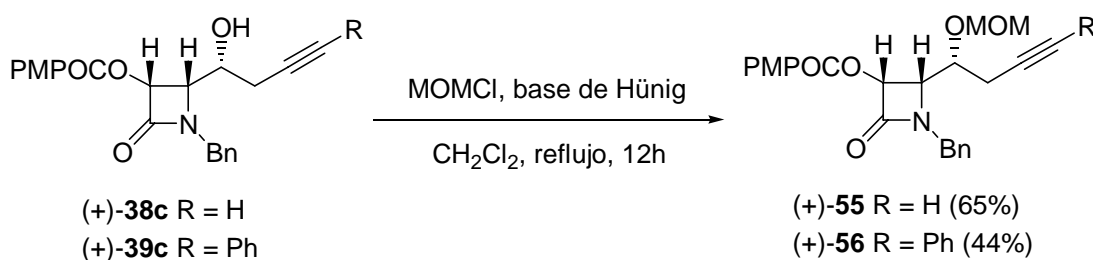


Esquema II.9

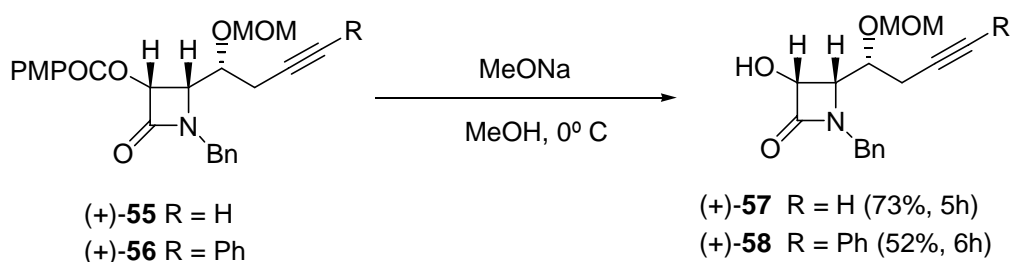
Según estos resultados, la regioselectividad 5-exo observada en la ciclación, no se ve afectada ni por la naturaleza del metal ni por la presencia de un grupo protector metoximetilo en el sustituyente hidroxilo.

Desafortunadamente, los fenilalquinoles **52**, no reaccionaron en ninguna de estas condiciones.

Estas ox ciclaciones catalizadas por metales las extendimos también a alcoholes trishomopropargílicos. Para ello, primeramente preparamos estos alquinoles a partir de los alcoholes homopropargílicos **38c** y **39c** según protocolos de protección/desprotección selectiva de grupos funcionales. Primeramente, los alcoholes **38c** y **39c** se transformaron en sus correspondientes metoximetiléteres **55** y **56**, utilizando condiciones estándar (Esquema II.10). Se seleccionó este grupo protector debido a la compatibilidad con la posterior desprotección del grupo éster en la posición C3 del anillo  $\beta$ -lactámico. Esta desprotección que se llevó a cabo en condiciones básicas, usando MeONa en MeOH, nos proporcionó los correspondientes alcoholes trishomopropargílicos **57** y **58** (Esquema II.11), sobre los que se ensayarán las condiciones de ox ciclación.



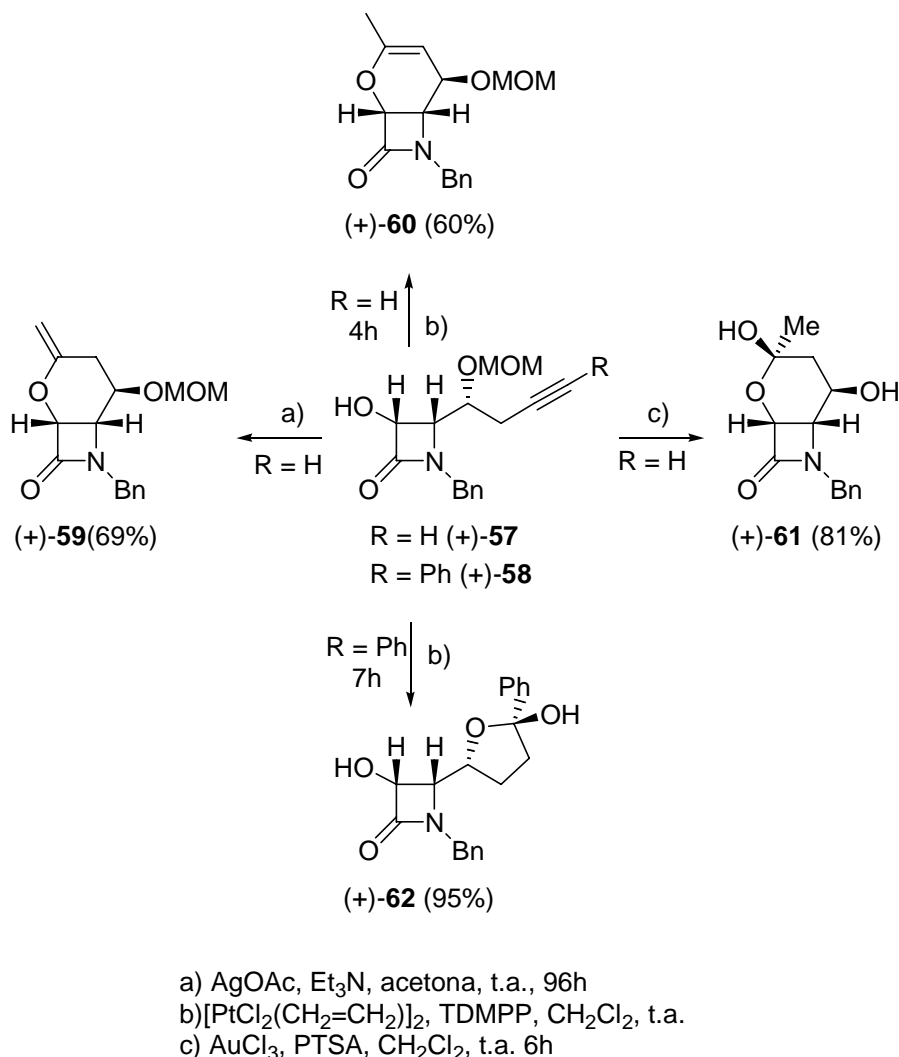
**Esquema II.10**



**Esquema II.11**

Los resultados de las ciclaciones llevadas a cabo con los diferentes catalizadores sobre los alcoholes trishomopropargílicos **57** y **58** se indican en el Esquema II.12. En este caso, la naturaleza del catalizador influye en la reactividad, pero en todos los casos se observa la misma regioselectividad. Mientras que la Ag(I), proporcionó el producto de ciclación 6-*exo-dig* **59** y el catalizador de Pt(II) condujo al biciclo isómero **60**, el Au(III) dio el aducto **61**, resultante del proceso tándem de ox ciclación/hidroalcoxilación con la desprotección concurrente del

grupo metoximetiléter. Por el contrario, la presencia de un sustituyente fenilo en la posición terminal del alquino, mostró un profundo cambio en la reactividad. El fenilalquino **58** en condiciones catalíticas de Pt(II) dio lugar al tetrahydrofurano no fusionado **62**, resultante de una ox ciclación/hidroalcoxilación 5-*endo-dig*, mientras que el tratamiento con AuCl<sub>3</sub> proporcionó una mezcla compleja de productos.



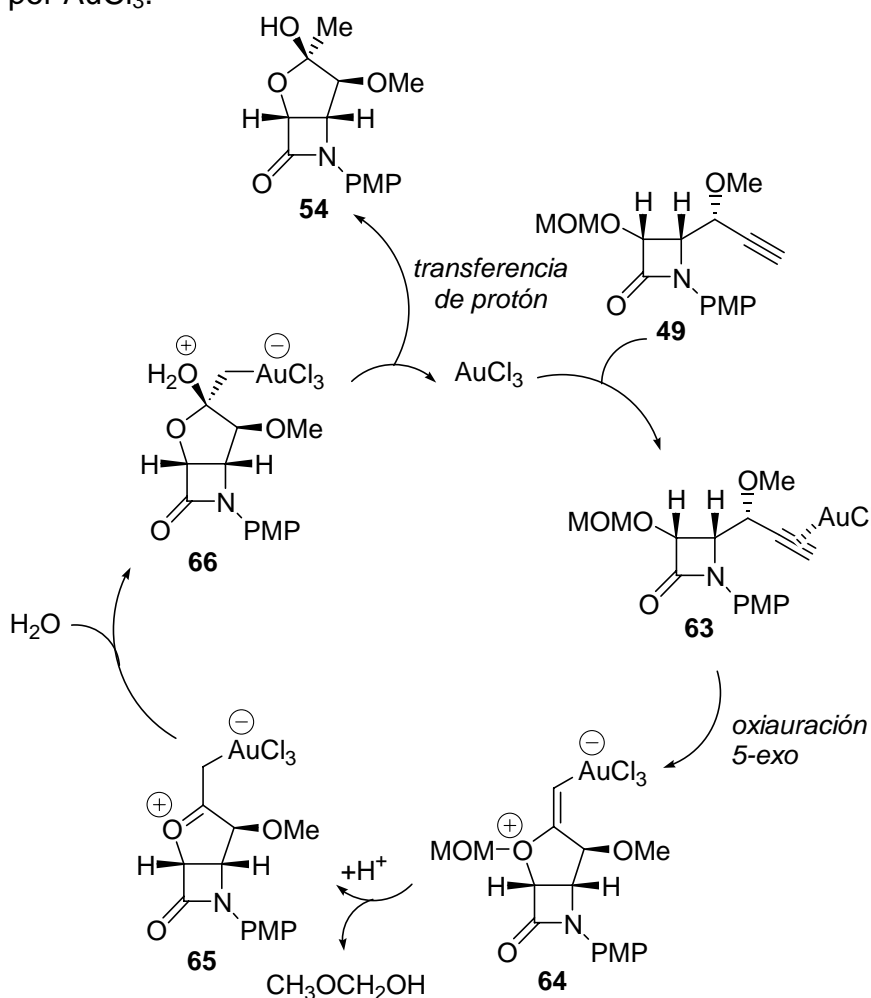
### Esquema II.12

La estereoquímica de los estereocentros hemiacetálicos en los bicíclos fusionados **54** y **61**, se estableció por experimentos NOESY-1D. La total diastereoselectividad observada se justifica por el ataque del agua al complejo alquenilmetálico por la cara menos impedida, la cara opuesta al anillo  $\beta$ -lactámico.

Un posible mecanismo que justificaría la obtención del tetrahydrofurano bicíclico **54** a partir del metoximetil derivado **49**, es el que se recoge en el Esquema 13. Inicialmente se forma el complejo- $\pi$  **63** por coordinación del tricloruro de oro al

triple enlace. Este complejo evoluciona por ataque intramolecular regioselectivo (oxiauración 5-*exo* frente a 6-*endo*) del grupo metoximetilo, dando el intermedio **64**, que tras posterior eliminación de metoximetanol isomeriza a la especie **65**. Posiblemente, el protón que interviene en la tercera etapa del ciclo catalítico proviene de trazas de agua presentes en el disolvente o en el catalizador. El posterior ataque nucleófilo del agua por la cara menos impedida del intermedio **65** forma el complejo **66**. La posterior desaturación, seguida de transferencia de protón regenera la especie catalítica de Au(III) a la vez que proporciona el producto **54**.

En un experimento independiente, no se obtuvo el hidroxitetrahydrofurano **54** a partir del metilentetrahydrofurano **53** (generado a partir del alquínol **51** con acetato de plata) por tratamiento con catálisis de Au(III). Este hecho pone de manifiesto que no es un intermedio en la reacción de oxidación/hidroxilación catalizada por AuCl<sub>3</sub>.



Esquema II.13

En conclusión, en todos los casos la utilización de plata da lugar exclusivamente a productos de cicloisomerización; mientras que la catálisis por sales de oro o platino da lugar de forma preferente a un proceso tándem de ox ciclación/hidroalcoxilación, generando una variedad de  $\beta$ -lactamas bicíclicas no fusionadas y fusionadas, todas ellas de relevancia biológica potencial.



## II.2. PARTE EXPERIMENTAL

### II.2.1. Disolventes, reactivos y técnicas generales

#### *Disolventes*

Los disolventes utilizados en las reacciones se purificaron antes de su utilización. El THF y el éter se refluieron sobre Na-benzofenona en atmósfera de argón y se destilaron inmediatamente antes de su utilización. El benceno, el tolueno, el cloruro de metileno, el acetonitrilo y la trietilamina se refluieron sobre hidruro cálcico y se destilaron antes de su utilización.

#### *Técnicas generales*

Las reacciones sensibles al aire se realizaron bajo atmósfera de argón utilizando técnicas de Schlenk estándar. Las reacciones a alta temperatura se llevaron a cabo en tubo cerrado utilizando un bloque de aluminio para su calefacción. La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna flash utilizando gel de sílice 60 Merck de 230-400 mesh y como eluyente el indicado en cada caso. El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (cromatofolios de gel de sílice Merck-Kieselgel 60F-254), utilizando para su revelado luz UV ( $\lambda = 254$  nm), disolución de ácido fosfomolibdico al 5% en etanol,<sup>146</sup> disolución acuosa de  $\text{KMnO}_4$ ,<sup>147</sup> o disolución etanólica de vainillina.<sup>148</sup>

#### *Reactivos*

Los siguientes reactivos fueron suministrados por casas comerciales y se utilizaron sin purificación previa: salicilaldehído, *p*-tolualdehído, pirrol-2-carbaldehído, peryodato sódico, metóxido sódico, cloruro amónico, bicarbonato sódico, indio, tricloruro de oro, tricloruro de bismuto, dicloruro de paladio, acetato de paladio, tetraquitrifenilfosfina de paladio, 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-manitol, ácido *p*-toluensulfónico, ácido (*R*)-(-)-*O*-acetilmandélico, ácido (*S*)-(+)-*O*-acetilmandélico, cloruro de acetoxiacetilo, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de *p*-metoxibencilo, cloruro de *p*-nitrobencilo, 1-bromo-2-butino, dicitclohexilcarbodiimida, *p*-anisidina, dimetilaminopiridina, tricloruro de hierro, butillitio, fenilacetileno, bromuro de etinilmagnesio, cinc, acetato de plata, isatina, reactivo Dess-Martin, bromuros de alilo diferentemente sustituidos, cloruro de metoximetilo, prolina, diazabicyclooctenona, acrilato de metilo, bromuro de litio, acetato de cobre, estaño,  $[\text{PtCl}_2(\text{MeCN})_2]$ ,  $\text{La}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3$ , TDMPP, base de Hünig, bromuro de propargilo. La *p*-anisidina se purificó por destilación a vacío.

---

<sup>146</sup> Procedimiento: Se disuelven 10 g de ácido fosfomolibdico hidratado en 200 ml de etanol.

<sup>147</sup> Procedimiento: Se disuelven 20 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 2 g de  $\text{KMnO}_4$  y 5 ml de NaOH al 5% en 300 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ .

<sup>148</sup> Procedimiento: Se disuelven 2 g de vainillina en 150 ml de etanol y 10 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado.

### II.2.2. Técnicas instrumentales

*Espectros de RMN.* Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN se han realizado en aparatos Bruker Avance 300 (300 MHz), Bruker AC-200 (200 MHz) y Bruker AMX-500 (500 MHz) utilizando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento en Hz. La multiplicidad de las señales se expresa como sigue: singlete (s), doblete (d), triplete (t), multiplete (m), doblete de dobletes (dd), doblete de doblete de dobletes (ddd), doblete de tripletes (dt), cuadruplete (q), triplete de dobletes (td), cuadruplete de dobletes (qd).

*Espectrometría de masas.* Los espectros de masas de impacto electrónico (IE) o de ionización química (IQ) o de electroespray (EE) han sido realizados en la Facultad de CC. Químicas, (U.C.M., Madrid), usando un equipo HP-5989-A y en el CENQUIOR (CSIC, Madrid), utilizando un equipo HP 5973 (IE) o HP Series 1100MSD (EE). Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se han realizado en la Facultad de CC. Químicas (U.C.M., Madrid), usando un equipo Bruker (modelo APEX Q IV).

*Espectros de infrarrojo.* Se han realizado en un espectrógrafo Perkin-Elmer 781. Las bandas más significativas se indican en  $\text{cm}^{-1}$ .

*Puntos de fusión.* Se han determinado en tubo capilar, en un aparato Gallenkamp y están sin corregir.

*Microanálisis.* Los análisis cuantitativos han sido realizados en el servicio de Microanálisis de la U.C.M. (Facultad de Farmacia, U.C.M., Madrid) y en el CENQUIOR (CSIC, Madrid).

*Rotación óptica.* Las medidas del poder rotatorio óptico se realizaron en un polarímetro Perkin-Elmer 241, a temperatura ambiente, utilizando la banda D del Na ( $\lambda = 5890 \text{ \AA}$ ). La concentración se expresa en g/100ml.

### II.2.3. Protección de 3-hidroxi $\beta$ -lactamas

#### *Método A:*

Sobre una disolución de la 3-hidroxi- $\beta$ -lactama correspondiente (1.0 mmol), obtenida por transesterificación de la acetoxi- $\beta$ -lactama con MeONa en MeOH, en diclorometano (10 ml) se adicionaron sucesivamente trietilamina (3.0 mmol), dimetilaminopiridina (0.05 mmol) y finalmente el cloruro de *p*-anisoilo (1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argon durante 2 horas. La fase orgánica se lavó varias veces con agua y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía flash utilizando el eluyente indicado en cada caso.

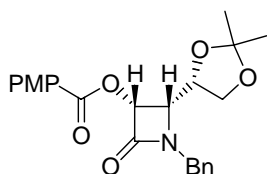
#### *Método B:*

Sobre una disolución de la 3-hidroxi- $\beta$ -lactama correspondiente (1.0 mmol), obtenida por transesterificación de la acetoxi- $\beta$ -lactama con MeONa en MeOH, en diclorometano (10 ml) se adicionaron sucesivamente diisopropiletilendiamina (5.1 mmol) y cloruro de metoximetilo (4.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo y bajo atmósfera de argon durante 12 horas. La fase orgánica se diluyó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac., sat.) y se lavó varias veces con agua y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía flash utilizando el eluyente indicado en cada caso.

---

**(-)-3-(4-Metoxibenzoiloxi)-acetónido-β-lactama 67**


---



*Método A:* A partir de 224 mg (0.85 mmol) del alcohol β-lactámico correspondiente se obtuvieron 302 mg (86%) de la (-)-acetónido-β-lactama **67** como un aceite incoloro por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = -7.0$  (c 13.1, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

1.31 (s, 3H, Me), 1.34 (s, 3H, Me), 3.54 (dd, 1H,  $J = 6.1, 8.8$  Hz, OCHH), 3.72 (dd, 1H,  $J = 4.9, 8.8$  Hz, H4), 3.83 (m, 1H, OCHH), 4.34 (m, 1H, OCH), 4.28 (d, 1H,  $J = 14.4$  Hz, NCHH), 4.91 (d, 1H,  $J = 14.4$  Hz, NCHH), 5.98 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H3), 6.92 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.33 (m, 5H, Ph), 7.98 (d, 2H,  $J = 9.3$  Hz, Ar).

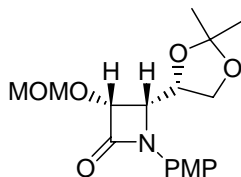
**<sup>13</sup>C-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

164.5 (CO), 164.1 (CO), 135.2 (C<sub>ipso</sub>), 132.1 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 4C), 127.7 (Ar), 120.4 (C<sub>ipso</sub>), 113.9 (Ar, 2C), 109.8, 76.4 (CH), 74.2 (CH), 66.3 (OCH<sub>2</sub>), 59.5 (CH), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 45.4 (NCH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>).

---

**(+)-3-Metoximetiloxi-acetónido-β-lactama 68**


---



*Método B:* A partir de 525 mg (1.79 mmol) del alcohol β-lactámico se obtuvieron 200 mg (33%) de la (+)-acetónido-β-lactama **68** como un sólido blanco después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +101.0$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

P.F. = 104.2 °C

**<sup>1</sup>H-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

1.36 (s, 3H, Me), 1.55 (s, 3H, Me), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.75 (dd, 1H,  $J = 8.5, 6.1$  Hz, OCHH), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.23 (dd, 1H,  $J = 8.5, 5.5$  Hz, H4), 4.29 (dd, 1H,  $J = 8.5, 6.7$  Hz, OCHH), 4.42 (dd, 1H,  $J = 8.6, 6.4$  Hz, OCH), 4.70 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz, OCHH), 4.92 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz, H3), 4.94 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz, OCHH), 6.87 (d, 2H,  $J = 9.3$  Hz, Ar), 7.67 (d, 2H,  $J = 9.3$  Hz, Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

164.5 (CO), 156.5, 131.2, 119.5 (Ar, 2C), 114.0 (Ar, 2C), 109.9, 96.4 (OCH<sub>2</sub>), 77.8 (CH), 77.1 (CH), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 61.6 (CH), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>).

**EM-IE (m/z)**

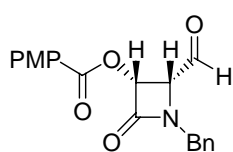
337 (M<sup>+</sup>, 15), 135 (100).

## II.2.4. Síntesis de los aldehídos $\beta$ -lactámicos (–)-37c y (+)-37d

Sobre una disolución de la  $\beta$ -lactama (1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadieron  $\text{BiCl}_3$  (0.05 mmol) y unas gotas de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Cuando la reacción terminó se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  (s) en baño de hielo. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto obtenido no requirió purificación posterior.

Sobre una disolución de la dihidroxi- $\beta$ -lactama anterior (1 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadieron sucesivamente, disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (0.1 ml) y  $\text{NaIO}_4$  sólido (2 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta desaparición completa del material de partida (c.c.f.). Posteriormente el sólido se eliminó por filtración, el filtrado se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los aldehídos se obtuvieron puros y no requirieron purificación posterior.

### Aldehído $\beta$ -lactámico (–)-37c



A partir de 302 mg de la acetónido- $\beta$ -lactama **67** (0.73 mmol) se obtuvieron 183 mg (100%) del aldehído (–)-**37c** como un aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = -1.0$  (c 4.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

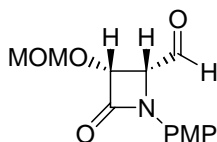
<sup>1</sup>H-RMN  
( $\text{CDCl}_3$ )

3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.36 (dd, 1H,  $J = 1.6, 5.3$  Hz, H4), 4.41 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.79 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 6.03 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz, H3), 6.90 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.30 (m, 5H, Ar), 7.94 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 9.47 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz, CHO).

<sup>13</sup>C-RMN  
( $\text{CDCl}_3$ )

196.1 (CHO), 164.8 (CO), 164.3 (CO), 163.4 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 133.9 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 132.3 (Ar, 2C), 129.1 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 2C), 128.4 (Ar), 119.9 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 113.9 (Ar, 2C), 76.3 (CH), 62.8 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 46.0 ( $\text{NCH}_2$ ).

### Aldehído $\beta$ -lactámico (+)-37d



A partir de 170 mg (0.58 mmol) de la acetónido- $\beta$ -lactama **68** se obtuvieron 145 mg (95%) del producto (+)-**37d** como un aceite incoloro.

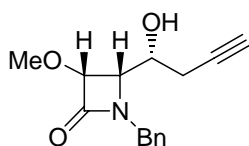
$[\alpha]_D = +50.5$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	3.43 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.56 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.4, 3.9 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.78 (dd, 2H, <i>J</i> = 19.0, 6.6 Hz, OCHH), 5.19 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz, H <sub>3</sub> ), 6.89 (d, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz, Ar), 7.29 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 9.78 (d, 1H, <i>J</i> = 3.9 Hz, CHO).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	198.8 (CHO), 162.8, 157.0, 126.5, 118.1 (Ar, 2C), 114.6 (Ar, 2C), 97.1 (OCH <sub>2</sub> ), 81.0 (CH), 63.3 (CH), 54.6 (OCH <sub>3</sub> ), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ).
<b>EM-ES (m/z)</b>	266 (M <sup>+</sup> +1, 100), 265 (M <sup>+</sup> , 35).

## II.2.5. Síntesis de los alcoholes homopropargílicos 38

Sobre una suspensión de cinc en polvo (6.0 mmol) y el correspondiente aldehído (1.0 mmol) en THF/NH<sub>4</sub>Cl (ac., sat.) (1:5, 5 ml) a 0 °C se añadió el bromuro de propargilo (3.0 mmol). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.) y el crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía flash tal y como se indica en cada caso.

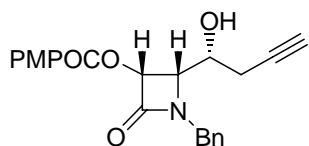
### Alcohol homopropargílico (+)-38b



A partir de 305 mg (1.48 mmol) del aldehído β-lactámico (+)-**37b** se obtuvieron 237 mg (61%) del producto (+)-**38b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +11.7$  (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2.01 (t, 1H, <i>J</i> = 2.8 Hz, ≡CH), 2.40 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz, CHH), 2.43 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz, CHH), 2.61 (s ancho, 1H, OH), 3.61 (s, 3H, OMe), 3.76 (t, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz, H <sub>4</sub> ), 3.97 (m, 1H, OCH), 4.32 (d, 1H, <i>J</i> = 15.1 Hz, NCHH), 4.48 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, H <sub>3</sub> ), 4.74 (d, 1H, <i>J</i> = 15.1 Hz, NCHH), 7.31 (m, 5H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	167.6 (CO), 135.7, 128.7 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 127.7 (Ar), 83.1 (CH), 79.6, 71.3 (CH), 69.3 (CH), 59.4 (OCH <sub>3</sub> ), 59.1 (CH), 45.6 (NCH <sub>2</sub> ), 24.0 (CH <sub>2</sub> ).
<b>IR (CHCl<sub>3</sub>)</b>	3340, 1745.
<b>EM-ES (m/z)</b>	260 (M <sup>+</sup> +1, 100), 259 (M <sup>+</sup> , 11).

**Alcohol homopropargílico (+)-38c**

A partir de 300 mg (0.88 mmol) del aldehído  $\beta$ -lactámico (–)-**37c** se obtuvieron 171 mg (50%) del producto (+)-**38c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = +19.0$  ( $c$  0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

2.03 (dd, 1H,  $J = 7.1, 0.6$  Hz,  $\equiv\text{CH}$ ), 2.31 (m, 2H,  $\text{CHH}$ ), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.88 (m, 1H, H4), 4.05 (m, 1H,  $\text{OCH}$ ), 4.46 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.83 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 6.09 (dd, 1H,  $J = 4.9, 0.5$  Hz, H3), 6.93 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, Ar), 7.32 (m, 5H, Ar), 8.00 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

164.6 (CO), 164.2 (CO), 163.3, 135.4, 132.2 (Ar, 2C), 128.9 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 127.9 (Ar), 120.5, 113.9 (Ar, 2C), 78.8, 74.1 (CH), 71.9 (CH), 69.5 (CH), 59.6 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 46.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

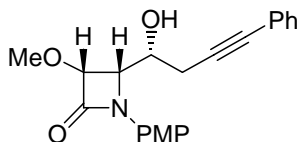
3340, 1745, 1722.

EM-ES ( $m/z$ )

380 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 379 ( $\text{M}^+$ , 5).

**II.2.6. Síntesis de los alcoholes fenilhomopropargílicos 39**

Sobre una disolución del  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.01 equiv),  $\text{CuI}$  (0.02 equiv) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 equiv) en MeCN (10 ml), se le añadió el alquino correspondiente (1.0 mmol) y finalmente  $\text{PhI}$  (1.0 mmol). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.) y el crudo de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con HCl (5%), salmuera y se secó con  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía flash tal y como se indica en cada caso.

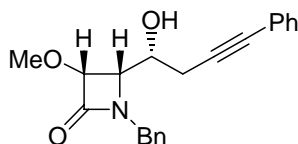
**Alcohol homopropargílico (–)-39a**

A partir de 100 mg (0.36 mmol) del alcohol (+)-**38a** se obtuvieron 92 mg (72%) del producto (–)-**39a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

$[\alpha]_D = -40.6$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2.64 (dd, 1H, <i>J</i> = 16.8, 8.3 Hz, <i>CHH</i> ), 2.82 (dd, 1H, <i>J</i> = 16.8, 6.6 Hz, <i>CHH</i> ), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.25 (m, 1H, <i>OCH</i> ), 4.68 (m, 2H, H <sub>3</sub> +H <sub>4</sub> ), 6.89 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.33 (m, 3H, Ar), 7.42 (m, 2H, Ar), 7.53 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	164.9 (CO), 156.9, 131.6 (Ar, 2C), 130.8, 128.3 (Ar, 2C), 128.2 (Ar), 123.1, 120.3 (Ar, 2C), 114.3 (Ar, 2C), 85.4, 83.5, 82.8 (OCH), 69.4 (OCH), 59.8 (OCH <sub>3</sub> ), 58.9 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 25.0 (CH <sub>2</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3350, 1743.
<b>EM-ES (m/z)</b>	352 (M <sup>+</sup> +1, 100), 351 (M <sup>+</sup> , 23).

### Alcohol homopropargílico (+)-39b

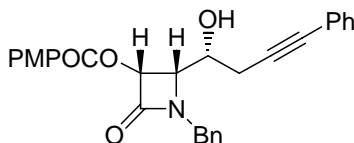


A partir de 204 mg (0.83 mmol) del alcohol (+)-**38b** se obtuvieron 194 mg (73%) del producto (+)-**39b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +1.8$  (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2.65 (m, 2H, <i>CHH</i> ), 3.61 (s, 3H, OMe), 3.84 (t, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.04 (m, 1H, <i>OCH</i> ), 4.29 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz, <i>NCHH</i> ), 4.49 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, H <sub>3</sub> ), 4.81 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz, <i>NCHH</i> ), 7.27 (m, 10H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	167.6 (CO), 135.7, 131.6 (Ar, 2C), 128.8 (Ar, 2C), 128.2 (Ar, 2C), 128.1 (Ar, 2C), 127.7 (Ar, 2C), 123.0, 84.8, 83.6, 83.2 (CH), 69.4 (CH), 59.4 (OCH <sub>3</sub> ), 59.0 (CH), 45.6 (NCH <sub>2</sub> ), 25.1 (CH <sub>2</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3355, 1747.
<b>EM-ES (m/z)</b>	336 (M <sup>+</sup> +1, 100), 335 (M <sup>+</sup> , 17).

### Alcohol homopropargílico (+)-39c



A partir de 80 mg (0.21 mmol) del alcohol (+)-**38c** se obtuvieron 39 mg (41%) del producto (+)-**39c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

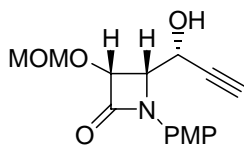
$[\alpha]_D = +14.3$  (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2.30 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, $\text{CHH}$ ), 2.54 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz, $\text{CHH}$ ), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.92 (dd, 1H, $J = 7.3, 5.1$ Hz, H4), 4.13 (m, 1H, $\text{OCH}$ ), 4.43 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.87 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 6.10 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H3), 6.92 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.31 (m, 10H, Ar), 8.01 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	165.2 (CO), 164.6 (CO), 164.2, 135.4, 132.2 (Ar, 2C), 131.6 (Ar, 2C), 128.9 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.2 (Ar, 2C), 127.9 (Ar, 2C), 122.7, 120.6, 114.0 (Ar, 2C), 83.8, 77.8, 74.2 (CH), 69.8 (CH), 59.5 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 46.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3349, 1747, 1720.
<b>EM-ES</b> (m/z)	456 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 455 ( $\text{M}^+$ , 5).

### II.2.7. Síntesis del alcohol propargílico (+)-40

Sobre una disolución del aldehído  $\beta$ -lactámico (+)-**37d** (1.0 mmol) sobre THF anhidro (30 ml) enfriada a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió lentamente el bromuro de etinilmagnesio (3.0 mmol, 6 ml, 0.5M en THF). La mezcla se dejó con agitación, a  $-78^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de argón durante 1.5 horas. Pasado ese tiempo se añadió disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) y se dejó evolucionar el crudo de reacción hasta que alcanzó la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía usando el eluyente adecuado.

#### Alcohol propargílico (+)-40



A partir de 145 mg (0.55 mmol) del aldehído (+)-**37d** se obtuvieron 74 mg (46%) del producto (+)-**40** (separado de una mezcla distereomérica 70:30) como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +315.0$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2.58 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, $\equiv\text{CH}$ ), 3.01 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, OH), 3.51 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.48 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz, H4), 4.86 (m, 2H, $\text{OCHH}$ ), 4.90 (m, 1H, $\text{OCH}$ ), 5.00 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H3), 6.87 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.51 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	164.1 (CO), 156.8, 130.4, 119.8 (Ar, 2C), 114.2 (Ar, 2C), 97.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 81.2, 79.0 (CH), 75.9 (CH), 61.5 (CH), 60.3 (CH), 56.3 ( $\text{CH}_3$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3335, 1742.

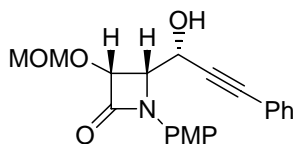


**EM-ES (m/z)** 292 ( $M^+ + 1$ , 100), 291 ( $M^+$ , 9).

## II.2.8. Síntesis del alcohol propargílico (+)-41

Sobre una disolución de fenilacetileno (3.0 mmol) en THF anhidro (9 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió lentamente BuLi (1.88 ml, 3.0 mmol, 1.6 M en hexano), dejando reaccionar la mezcla durante 30 minutos a la misma temperatura. La disolución de acetiluro de litio generada se adicionó vía cánula sobre una disolución del aldehído (+)-**37d** (1.0 mmol) en THF anhidro (30 ml) enfriada a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla se dejó con agitación a  $-78^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de argón durante 5 horas. Pasado ese tiempo se añadió disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml) y se dejó evolucionar el crudo de reacción hasta que alcanzó la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía usando el eluyente adecuado.

### Alcohol propargílico (+)-41



A partir de 278 mg (1.06 mmol) del aldehído (+)-**37d** se obtuvieron 200 mg (51%) del producto (+)-**41** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +13.2$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2.47 (s ancho, 1H, OH), 3.51 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.47 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz, H4), 4.86 (m, 2H, OCHH), 4.54 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, CHOH), 4.98 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H3), 6.86 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.25 (m, 5H, Ar), 7.50 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	164.1 (CO), 156.8, 131.5 (Ar, 2C), 130.0, 128.6, 128.1 (Ar, 2C), 121.9 (Ar), 119.9 (Ar, 2C), 114.0 (Ar, 2C), 97.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 87.3, 86.4, 79.0 (CH), 61.8 (CH), 65.3 (CH), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3334, 1740.
<b>EM-ES (m/z)</b>	368 ( $M^+ + 1$ , 100), 367 ( $M^+$ , 15).

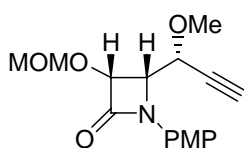
## II.2.9. Protección de los alcoholes propargílicos y homopropargílicos

### Método A:

Sobre una disolución del alcohol propargílico (0.2 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadieron sucesivamente TBAI (cat.), una disolución acuosa de NaOH al 50% (5 ml) y sulfato de dimetilo (0.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió disolución acuosa de amoníaco (30%) (0.5 ml) y se agitó durante 30 min más. La mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con agua (4 x 4 ml) y salmuera (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía.

*Método B:*

Sobre una disolución del alcohol homopropargílico (1.0 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (5.1 mmol) y cloruro de metoximetilo (4.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo y bajo atmósfera de argón durante 12 horas. La fase orgánica se diluyó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac, sat) y se lavó varias veces con agua y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía flash utilizando el eluyente indicado en cada caso.

**Metiléter propargílico (+)-49**

*Método A:* A partir de 135 mg (0.47 mmol) del alcohol (+)-**43** se obtuvieron 120 mg (85%) del producto (+)-**49** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +40.3$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

2.58 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\equiv\text{CH}$ ), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.50 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.28 (dd, 1H,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, OCH), 4.43 (dd, 1H,  $J = 8.5, 5.1$  Hz, H4), 4.81 (s, 2H, OCHH), 5.02 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz, H3), 6.85 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.56 (d, 2H,  $J = 9.3$  Hz, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

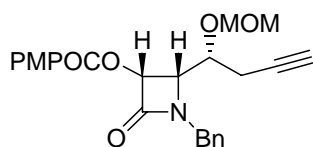
165.0 (CO), 156.5, 131.3, 119.6 (Ar, 2C), 113.8 (Ar, 2C), 96.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 79.8, 77.4 (CH), 75.6 (CH), 72.0 (CH), 60.7 (CH), 57.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**

1744.

**EM-ES (m/z)**

306 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 305 ( $\text{M}^+$ , 17).

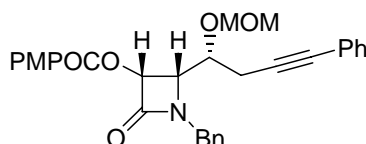
**Metoximetiléter homopropargílico (+)-55**

*Método B:* A partir de 190 mg (0.50 mmol) del alcohol (+)-**38c** se obtuvieron 137 mg (65%) del producto (+)-**55** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +74.0$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.94 (t, 1H, <i>J</i> = 2.8 Hz, ≡CH), 2.32 (ddd, 1H, <i>J</i> = 17.4, 3.8, 2.7 Hz, CHH), 2.58 (ddd, 1H, <i>J</i> = 17.6, 5.2, 2.8 Hz, CHH), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.93 (m, 1H, OCH), 4.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.1, 5.1 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.41 (d, 1H, <i>J</i> = 14.8 Hz, NCHH), 4.58 (dd, 2H, <i>J</i> = 25.8, 7.0 Hz, OCHH), 4.73 (d, 1H, <i>J</i> = 14.7 Hz, NCHH), 6.11 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, H <sub>3</sub> ), 6.93 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.33 (m, 5H, Ar), 8.00 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	165.4 (CO), 164.4 (CO), 164.0, 135.7, 132.1 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 127.7 (Ar), 120.6, 113.8 (Ar, 2C), 96.7, 78.9 (OCH <sub>2</sub> ), 75.6 (CH), 74.0 (CH), 71.0 (CH), 58.4 (CH), 56.0 (OCH <sub>3</sub> ), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 46.1 (NCH <sub>2</sub> ), 22.3 (CH <sub>2</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1743, 1720.
<b>EM-ES</b> (m/z)	424 (M <sup>+</sup> +1, 100), 423 (M <sup>+</sup> , 15).

### Metoximetiléter homopropargílico (+)-56



*Método B:* A partir de 73 mg (0.16 mmol) del alcohol (+)-**39c** se obtuvieron 36 mg (44%) del producto (+)-**56** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +24.6$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

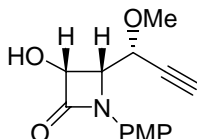
<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2.54 (dd, 1H, <i>J</i> = 17.6, 4.0 Hz, CHH), 2.81 (dd, 1H, <i>J</i> = 17.6, 5.0 Hz, CHH), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.05 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.0, 4.1 Hz, OCH), 4.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 4.9 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.40 (d, 1H, <i>J</i> = 14.6 Hz, NCHH), 4.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 17.6, 7.0 Hz, OCHH), 4.82 (d, 1H, <i>J</i> = 14.6 Hz, NCHH), 6.13 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, H <sub>3</sub> ), 6.90 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.35 (m, 10H, Ar), 8.02 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	165.4 (CO), 164.6 (CO), 164.0, 135.6, 132.2 (Ar, 2C), 131.6 (Ar, 2C), 128.0 (Ar, 2C), 128.8 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.1 (Ar, 2C), 123.2, 119.7, 113.9 (Ar, 2C), 96.7 (OCH <sub>2</sub> ), 84.6, 83.1, 75.9 (CH), 74.2 (CH), 58.4 (CH), 56.1 (OCH <sub>3</sub> ), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 46.2 (NCH <sub>2</sub> ), 23.4 (CH <sub>2</sub> ).
<b>EM-ES</b> (m/z)	500 (M <sup>+</sup> +1, 100), 499 (M <sup>+</sup> , 26).

### II.2.10. Desprotección de los metoximetiléteres bishomopropargílicos

Sobre una disolución del metoximetiléter (0.06 mmol) en una mezcla THF/isopropanol (1:1) (50 ml) a 0°C, se añadió lentamente ácido clorhídrico cc. (0.34 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente hasta completarse (c.c.f.). Cuando terminó la adición, se neutralizó el crudo de reacción a 0°C con disolución

saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía usando el eluyente adecuado.

### Alcohol bishomopropargílico (+)-51

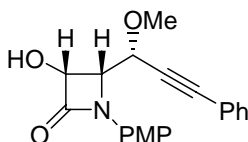


A partir de 34 mg (0.12 mmol) del metoximetiléter propargílico (+)-49 se obtuvieron 19 mg (59%) del producto (+)-51 como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = +5.3$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2.65 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, $\equiv\text{CH}$ ), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.46 (m, 2H, H4+OCH), 5.04 (s ancho, 1H, H3), 6.86 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz, Ar), 7.55 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	165.9 (CO), 156.7, 130.5, 120.1 (Ar, 2C), 114.0 (Ar, 2C), 79.1, 77.9 (CH), 77.2 (CH), 69.3 (CH), 60.6 (CH), 56.9 (OCH <sub>3</sub> ), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3344, 1742.
<b>EM-ES (m/z)</b>	262 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 261 ( $\text{M}^+$ , 7).

### Alcohol bishomopropargílico (+)-52



A partir de 150 mg (0.39 mmol) del metoximetiléter propargílico (+)-50 se obtuvieron 87 mg (65%) del producto (+)-52 como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

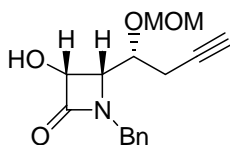
$[\alpha]_D = +3.6$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	3.48 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.49 (m, 2H, H4+OCH), 5.00 (m, 1H, H3), 6.86 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz, Ar), 7.31 (m, 5H, Ar), 7.55 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	164.4 (CO), 156.6 (Ar), 131.5 (Ar, 2C), 130.3 (Ar), 128.6 (Ar), 127.9 (Ar, 2C), 121.8 (Ar), 119.8 (Ar, 2C), 114.3 (Ar, 2C), 87.2, 86.0, 82.6 (CH), 77.2 (CH), 69.3 (CH), 56.9 (OCH <sub>3</sub> ), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3338, 1743.
<b>EM-ES (m/z)</b>	338 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 337 ( $\text{M}^+$ , 11).

### II.2.11. Desprotección de los benzoatos trishomopargílicos

Sobre una disolución del benzoato apropiado (1.0 mmol) en metanol (10 ml) a 0°C, se añadió lentamente metóxido sódico (1.0 mmol) y la mezcla se dejó agitando a esa temperatura hasta completarse (c.c.f.). Entonces se eliminó el disolvente a presión reducida y se adicionó agua (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía usando el eluyente adecuado.

#### Alcohol trishomopargílico (+)-57

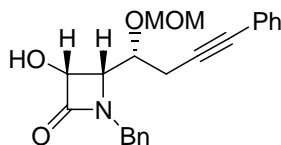


A partir de 266 mg (0.63 mmol) del benzoato (+)-55 se obtuvieron 133 mg (73%) del producto (+)-57 como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +6.6$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>1</sup> H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ )	1.99 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz, $\equiv\text{CH}$ ), 2.63 (m, 2H, $\text{CHH}$ ), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.94 (m, 2H, $\text{H}_4 + \text{OCH}$ ), 4.38 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.56 (dd, 2H, $J = 18.8, 6.8$ Hz, $\text{OCHH}$ ), 4.70 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.89 (dd, 1H, $J = 7.0, 4.5$ Hz, $\text{H}_3$ ), 5.11 (d, 1H, $J = 7.12$ Hz, $\text{OH}$ ), 7.32 (m, 5H, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN ( $\text{CDCl}_3$ )	170.3 (CO), 135.9, 128.7 (Ar, 2C), 128.2 (Ar, 2C), 127.6 (Ar), 97.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 79.9, 76.1 (CH), 75.4 (CH), 70.7 (CH), 59.6 (CH), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.7 ( $\text{NCH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ).
IR ( $\text{CHCl}_3$ )	3348, 1746.
EM-ES (m/z)	290 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 289 ( $\text{M}^+$ , 19).

#### Alcohol trishomopargílico (+)-58



A partir de 35 mg (0.07 mmol) del benzoato (+)-56 se obtuvieron 23 mg (52%) del producto (+)-58 como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

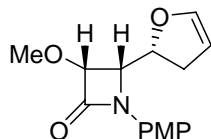
$[\alpha]_D = +6.0$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2.79 (dd, 2H, $J = 7.6, 5.1$ Hz, $\text{CHH}$ ), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.95 (dd, 1H, $J = 5.9, 4.9$ Hz, H4), 4.08 (dd, 1H, $J = 11.1, 5.7$ Hz, $\text{OCH}$ ), 4.31 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.43 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, OH), 4.72 (dd, 2H, $J = 19.5, 6.8$ Hz, $\text{OCHH}$ ), 4.77 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.90 (dd, 1H, $J = 7.8, 4.6$ Hz, H3), 7.31 (m, 10H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	169.7 (CO), 135.7, 131.5 (Ar, 4C), 128.8 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 128.0 (Ar), 127.7 (Ar), 120.1, 97.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 85.2, 83.0, 76.1 (CH), 76.0 (CH), 59.5 (CH), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.7 ( $\text{NCH}_2$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3340, 1743.
<b>EM-ES</b> (m/z)	366 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 365 ( $\text{M}^+$ , 21).

## II.2.12. Ciclaciones de alquinoles promovidas por Ag(I)

Sobre una disolución del correspondiente alquinol (0.23 mmol) en acetona (1.5 ml) se añadieron sucesivamente acetato de plata (0.29 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y en la oscuridad hasta completarse (c.c.f.). La mezcla de reacción se filtró sobre celita, y el extracto orgánico se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando en cada caso el eluyente adecuado.

### Dihidrofurano (+)-42a



A partir de 50 mg (0.18 mmol) del alcohol homopropargílico (+)-**38a** se obtuvieron 35 mg (70%) del producto (+)-**42a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

$[\alpha]_D = +68.7$  (c 2.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

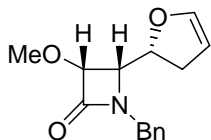
<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2.40 (ddt, 1H, $J = 15.8, 8.2, 2.4$ Hz, $\text{CHH}$ ), 2.88 (ddt, 1H, $J = 15.6, 10.1, 2.4$ Hz, $\text{CHH}$ ), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.34 (dd, 1H, $J = 9.0, 5.4$ Hz, H4), 4.61 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, H3), 4.81 (dd, 1H, $J = 18.5, 8.8$ Hz, $\text{OCH}$ ), 4.98 (dd, 1H, $J = 5.1, 2.4$ Hz, $=\text{CH}$ ), 6.33 (dd, 1H, $J = 4.4, 2.5$ Hz, $=\text{CH}$ ), 6.87 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.56 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	165.2 (CO), 156.5, 144.7 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 131.1, 119.7 (Ar, 2C), 114.0 (Ar, 2C), 99.8 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 82.3 (CH), 82.1 (CH), 61.2 (CH), 59.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	1745.

**EM-ES (m/z)** 276 ( $M^+ + 1$ , 100), 275 ( $M^+$ , 26).

---

**Dihidrofurano (–)-42b**

---



A partir de 55 mg (0.22 mmol) del alcohol homopropargílico (+)-**38b** se obtuvieron 32 mg (56%) del producto (–)-**42b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = -8.3$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

2.20 (ddt, 1H,  $J = 15.6, 7.1, 2.4$  Hz,  $\text{CHH}$ ), 2.78 (ddt, 1H,  $J = 15.9, 10.3, 2.2$  Hz,  $\text{CHH}$ ), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.62 (dd, 1H,  $J = 9.0, 4.9$  Hz, H4), 4.21 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.45 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H3), 4.74 (m, 1H,  $\text{OCH}$ ), 4.83 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.89 (dd, 1H,  $J = 5.1, 2.4$  Hz,  $=\text{CH}$ ), 6.27 (q, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $=\text{CH}$ ), 7.30 (m, 5H, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

167.5 (CO), 144.7 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 139.8, 128.7 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 2C), 128.4 (Ar), 127.6 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 99.4 (CH), 83.1 (CH), 81.9 (CH), 59.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )

1743.

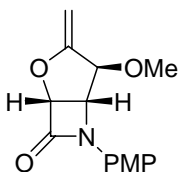
**EM-IE (m/z)**

259 ( $M^+$ , 12), 135 (100).

---

**Biciclo (+)-53**

---



A partir de 24 mg (0.09 mmol) del alcohol  $\gamma$ -propargílico (+)-**51** se obtuvieron 17 mg (71%) del producto (+)-**53** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +71.8$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

3.43 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 4.24 (s, 1H,  $\text{OCH}$ ), 4.42 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $=\text{CHH}$ ), 4.49 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz, H4), 4.94 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $=\text{CHH}$ ), 5.40 (dd, 1H,  $J = 4.1, 0.5$  Hz, H3), 6.91 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.38 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

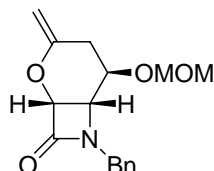
161.6 (CO), 158.3, 156.8, 130.0, 118.2 (Ar, 2C), 114.7 (Ar, 2C), 94.5 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 86.4 (CH), 77.8 (CH), 60.1 (CH), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )

1743.

EM-ES (m/z) 262 ( $M^+ + 1$ , 100), 261 ( $M^+$ , 16).

### Biciclo (+)-59



A partir de 50 mg (0.15 mmol) del alcohol  $\gamma$ -propargílico (+)-57 se obtuvieron 30 mg (69%) del producto (+)-59 como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +8.0$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-RMN}$   
( $\text{CDCl}_3$ )

2.51 (m, 2H,  $\text{CHH}$ ), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.81 (m, 2H,  $=\text{CHH}$ ), 3.99 (s ancho, 1H, H4), 4.31 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.43 (m, 1H,  $\text{OCH}$ ), 4.49 (d, 1H,  $J = 14.8$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.59 (dd, 2H,  $J = 15.9, 6.9$  Hz,  $\text{OCHH}$ ), 5.05 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz, H3), 7.34 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$   
( $\text{CDCl}_3$ )

167.4 (CO), 153.3, 134.8, 129.1 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.3 (Ar), 95.6 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 90.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 78.0 (CH), 69.4 (CH), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.0 ( $\text{NCH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

1744.

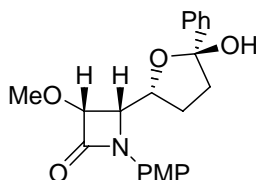
EM-ES (m/z)

290 ( $M^+ + 1$ , 100), 289 ( $M^+$ , 12).

### II.2.13. Ciclaciones de alquinoles catalizadas por Pt(II)

Sobre una disolución del alquinoles (1.0 mmol) en diclorometano (1.0 ml) se añadieron sucesivamente  $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$  (0.01 mmol) y tris(2,6-dimetoxifenil)fosfina (0.02 mmol). La reacción se agitó bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente hasta completarse (c.c.f.). Cuando terminó la reacción se adicionó salmuera (1.0 ml), se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

### Tetrahidrofurano (+)-43a



A partir de 40 mg (0.11 mmol) del alcohol homopropargílico (–)-39a se obtuvieron 39 mg (94%) del producto (+)-43a como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +16.2$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

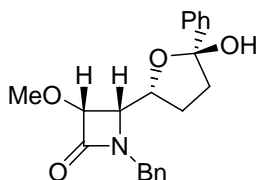


<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2.01 (m, 2H, CHH), 2.84 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.1, 1.3 Hz, OH), 3.18 (t, 2H, <i>J</i> = 6.7 Hz, CHH), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.11 (m, 1H, OCH), 4.36 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.4, 3.7 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.65 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz, H <sub>3</sub> ), 6.88 (d, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz, Ar), 7.42 (d, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz, Ar), 7.49 (m, 3H, Ar), 7.95 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	200.2, 165.1 (CO), 156.8, 133.1, 130.7, 128.6 (Ar, 2C), 128.0 (Ar, 2C), 120.4 (Ar, 2C), 119.7 (Ar), 114.3 (Ar, 2C), 82.9 (OCH), 70.3 (CH), 61.0 (CH), 59.8 (OCH <sub>3</sub> ), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 35.0 (CH <sub>2</sub> ), 28.3 (CH <sub>2</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3347, 1744.
<b>EM-IE (m/z)</b>	369 (M <sup>+</sup> , 29), 151 (100).

---

**Tetrahidrofurano (+)-43b**


---



A partir de 50 mg (0.16 mmol) del alcohol homopropargílico (+)-**39b** se obtuvieron 42 mg (74%) del producto (+)-**43b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

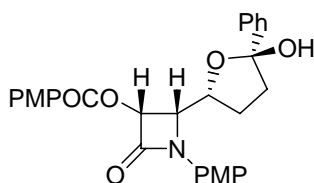
$[\alpha]_D = +37.0$  (c 1.8, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.90 (m, 2H, CHH), 2.74 (d, 1H, <i>J</i> = 3.7 Hz, OH), 3.14 (dt, 2H, <i>J</i> = 6.8, 2.9 Hz, CHH), 3.61 (m, 4H, OMe+H <sub>4</sub> ), 3.88 (m, 1H, OCH), 4.27 (d, 1H, <i>J</i> = 15.1 Hz, NCHH), 4.49 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, H <sub>3</sub> ), 4.84 (d, 1H, <i>J</i> = 15.1 Hz, NCHH), 7.44 (m, 8H, Ar), 7.96 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.1, 1.5 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	200.2, 167.8 (CO), 136.8, 135.6, 133.2 (Ar), 128.9 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 128.0 (Ar, 2C), 127.8 (Ar), 83.5 (CH), 70.2 (CH), 60.6 (CH), 59.5 (OCH <sub>3</sub> ), 45.6 (CH <sub>2</sub> ), 35.1 (CH <sub>2</sub> ), 28.4 (CH <sub>2</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3350, 1745.
<b>EM-IE (m/z)</b>	353 (M <sup>+</sup> , 18), 135 (100).

---

**Tetrahidrofurano (+)-43c**


---



A partir de 26 mg (0.06 mmol) del alcohol homopropargílico (+)-**39c** se obtuvieron 18 mg (65%) del producto (+)-**43c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

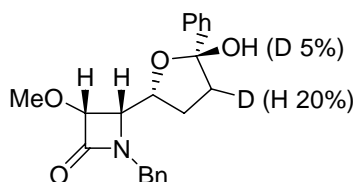
$[\alpha]_D = +17.8$  (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.80 (dd, 2H, $J = 12.2, 6.0$ Hz, $\text{CHH}$ ), 2.83 (d ancho, 1H, $J = 4.4$ Hz, $\text{OH}$ ), 3.04 (td, 2H, $J = 6.3, 1.7$ Hz, $\text{CHH}$ ), 3.76 (dd, 1H, $J = 6.8, 5.0$ Hz, $\text{H}_4$ ), 3.88 (s, 3H, $\text{OMe}$ ), 3.95 (m, 1H, $\text{OCH}$ ), 4.47 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.85 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 6.10 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, $\text{H}_3$ ), 6.92 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.45 (m, 8H, Ar), 7.84 (dd, 2H, $J = 8.3, 1.4$ Hz, Ar), 8.02 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	200.6, 165.3 (CO), 164.7 (CO), 164.1, 135.6, 133.4, 132.2 (Ar, 2C), 128.9 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.1 (Ar, 2C), 127.9 (Ar, 2C), 124.0, 113.9 (Ar, 2C), 74.2 (CH), 71.4 (CH), 61.2 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 46.0 ( $\text{NCH}_2$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3352, 1744, 1722.
<b>EM-ES</b> (m/z)	474 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 473 ( $\text{M}^+$ , 8).

---

**Tetrahidrofurano (+)-[4-D]-43b**


---



A partir de 50 mg (0.16 mmol) del alcohol homopropargílico (+)-**39b** se obtuvieron 45 mg (70%) del producto (+)-[4-D]-**43b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

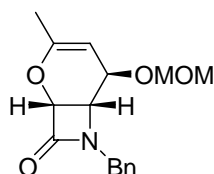
$[\alpha]_D = +29.6$  ( $c$  2.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.90 (m, 2H, $\text{CHH}$ ), 2.76 (d, 0.95H, $J = 3.2$ Hz, $\text{OHD}$ ), 3.14 (dd, 1.2H, $J = 6.8, 2.9$ Hz, $\text{CHHD}$ ), 3.61 (m, 4H, $\text{OMe} + \text{H}_4$ ), 3.88 (m, 1H, $\text{OCH}$ ), 4.27 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.49 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, $\text{H}_3$ ), 4.84 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 7.44 (m, 8H, Ar), 7.95 (dd, 2H, $J = 8.0, 1.5$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	200.2, 167.8 (CO), 136.8, 135.6, 133.2 (Ar), 128.8 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 128.0 (Ar, 2C), 127.8 (Ar), 83.5 (CH), 70.2 (CH), 60.6 (CH), 59.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3350, 1745.

---

**Biciclo (+)-60**


---

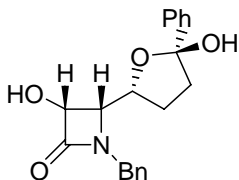


A partir de 53 mg (0.16 mmol) del alcohol  $\gamma$ -propargílico (+)-**57** se obtuvieron 28 mg (60%) del producto (+)-**60** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +32.0$  ( $c$  0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.86 (d, 3H, <i>J</i> = 0.7 Hz, Me), 3.27 (s, 3H, Me), 3.92 (dt, 1H, <i>J</i> = 4.9, 1.5 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.03 (d ancho, 1H, <i>J</i> = 6.1 Hz, OCH), 4.25 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz, NCHH), 4.47 (d, 1H, <i>J</i> = 7.1 Hz, OCHH), 4.59 (d, 1H, <i>J</i> = 14.6 Hz, NCHH), 4.60 (d, 1H, <i>J</i> = 6.8 Hz, OCHH), 4.87 (dt, 1H, <i>J</i> = 6.1, 1.2 Hz, =CH), 5.11 (d, 1H, <i>J</i> = 4.9 Hz, H <sub>3</sub> ), 7.31 (m, 5H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	164.8 (CO), 154.8, 134.9 (C=CH), 128.8 (Ar, 2C), 128.4 (Ar, 2C), 128.2 (Ar), 120.9, 94.5 (OCH <sub>2</sub> ), 78.4 (OCH), 64.7 (CH), 57.2 (OCH <sub>3</sub> ), 55.4 (CH), 44.4 (NCH <sub>2</sub> ), 20.2 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1745.
<b>EM-IE (m/z)</b>	289 (M <sup>+</sup> , 6), 135 (100).

### Tetrahidrofurano (+)-62



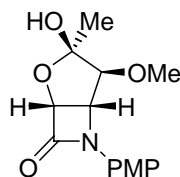
A partir de 91 mg (0.25 mmol) del MOM-alquino (+)-**58** se obtuvieron 80 mg (95%) del producto (+)-**62**, como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = +3.8$  (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.94 (dd, 2H, <i>J</i> = 12.4, 6.3 Hz, CHH), 3.17 (dd, 2H, <i>J</i> = 12.0, 6.5 Hz, CHH), 3.63 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.9, 3.2 Hz, H <sub>4</sub> ), 3.92 (m, 1H, OCH), 4.32 (d, 1H, <i>J</i> = 15.1 Hz, NCHH), 4.84 (d, 1H, <i>J</i> = 15.4 Hz, NCHH), 4.85 (m, 1H, H <sub>3</sub> ), 7.32 (m, 5H, Ar), 7.52 (m, 3H, Ar), 7.96 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, Ar).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3355, 1744.
<b>EM-ES (m/z)</b>	340 (M <sup>+</sup> +1, 100), 339 (M <sup>+</sup> , 5).

### II.2.14. Ciclaciones de alquinoles catalizadas por Au(III)

Sobre una disolución del correspondiente alquino (1.0 mmol) en diclorometano (1 ml), se añadieron sucesivamente AuCl<sub>3</sub> (0.05 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0.10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse (c.c.f.). Cuando terminó, se añadió salmuera (1.0 ml), se extrajo con diclorometano, y los extractos orgánicos se lavaron dos veces con salmuera. Finalmente, los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se eliminó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna utilizando el eluyente indicado en cada caso.

**Biciclo (+)-54**

A partir de 24 mg (0.09 mmol) del alcohol  $\gamma$ -propargílico (+)-**51** se obtuvieron 15 mg (59%) del producto (+)-**54** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +19.8$  ( $c$  0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

1.58 (s, 3H, Me), 3.55 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 1H, OCH), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.43 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz, H4), 5.27 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz, H3), 6.90 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

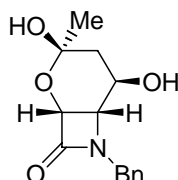
206.9, 164.8 (CO), 156.4, 131.0, 118.0 (Ar, 2C), 114.6 (Ar, 2C), 85.1 (CH), 82.7 (CH), 60.3 (CH), 58.4 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3350, 1748.

EM-ES (m/z)

280 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 279 ( $\text{M}^+$ , 25).

**Biciclo (+)-61**

A partir de 26 mg (0.08 mmol) del alcohol  $\gamma$ -propargílico (+)-**57** se obtuvieron 19 mg (81%) del producto (+)-**61** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +9.8$  ( $c$  0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

1.43 (s, 3H, Me), 1.84 (ddd, 1H,  $J = 13.9, 1.9, 1.0$  Hz, CHH), 2.03 (ddd, 1H,  $J = 14.2, 4.2, 1.5$  Hz, CHH), 3.93 (dt, 1H,  $J = 5.1, 1.3$  Hz, H4), 4.07 (m, 1H, OHCH), 4.31 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz, NCHH), 4.46 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz, NCHH), 4.79 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz, OH), 5.09 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz, OH), 5.11 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz, H3), 7.30 (m, 5H, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

206.5, 166.7 (CO), 129.1, 128.5 (Ar, 2C), 128.4 (Ar, 2C), 128.2 (Ar), 84.1 (OCH), 65.2 (CH), 55.1 (OCH), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 9.5 (CH<sub>3</sub>).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3347, 1745.

EM-ES (m/z)

264 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 263 ( $\text{M}^+$ , 5).



### **CAPÍTULO III**

#### **SÍNTESIS DE UNA $\beta$ -LACTAMA BICÍCLICA DERIVADA DEL ÁCIDO 4-HIDROXIPIPECÓLICO**



### III. SÍNTESIS DE UNA $\beta$ -LACTAMA BICÍCLICA DERIVADA DEL ÁCIDO 4-HIDROXIPIPECÓLICO

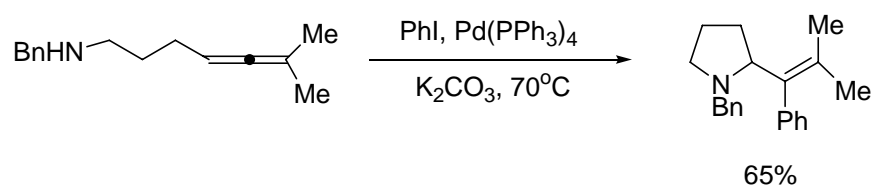
#### III.1. ANTECEDENTES

##### III.1.1. Reacciones de aminociclación alénica

El desarrollo de métodos eficientes que permitan el ataque nucleófilo de un grupo amino a un enlace C–C insaturado con el fin de generar ciclos nitrogenados de diferente tamaño ha supuesto un reto para los químicos orgánicos durante las últimas décadas. En particular, las reacciones de ciclación entre un grupo amino y un aleno están catalizadas por metales de transición, como ha quedado reflejado en la literatura reciente. A continuación se recopilan algunos de los procesos más destacados de ciclación aminoalénica.

##### a) *Reacciones catalizadas por Pd*

Kang y col. describieron por primera vez una reacción de acoplamiento/ciclación catalizada por paladio entre aminas y haluros orgánicos, que permitía obtener heterociclos nitrogenados por ataque del grupo amino al doble enlace interno del aleno (Esquema III.1).<sup>149</sup>



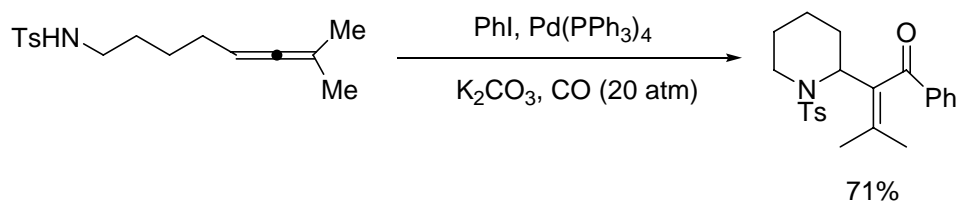
Esquema III.1

En condiciones de reacción similares, pero en presencia de monóxido de carbono, el grupo de Kang describió la transformación de  $\alpha$ -,  $\gamma$ - y  $\delta$ -alenilsulfonamidas en dihidropirrolidinas, pirrolinas y piperidinas respectivamente, a través de una carbonilciclación *endo* catalizada por paladio (Esquema III.2).<sup>150</sup>

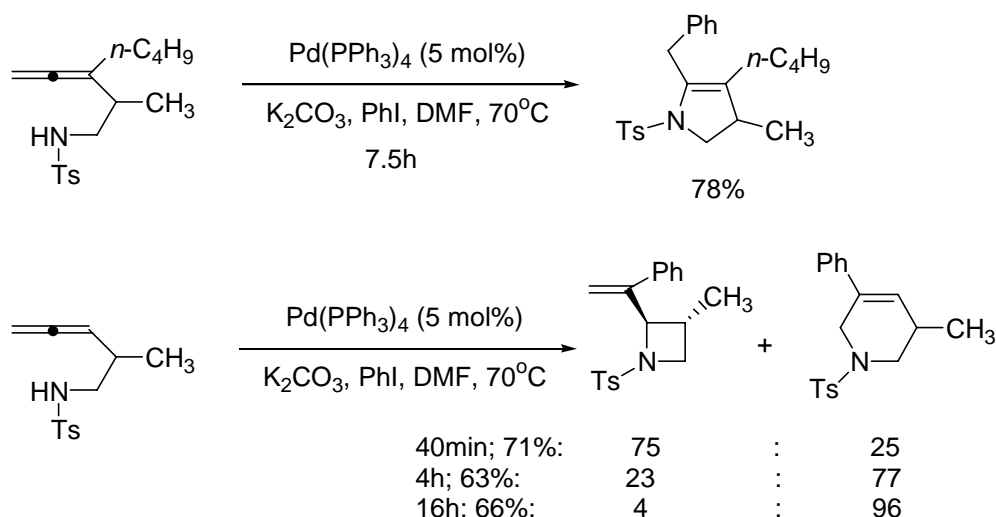
<sup>149</sup> Kang, S.-K.; Baik, T.-G.; Hur, Y. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6863.

<sup>150</sup> Kang, S.-K.; Jim, K. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 511.



**Esquema III.2**

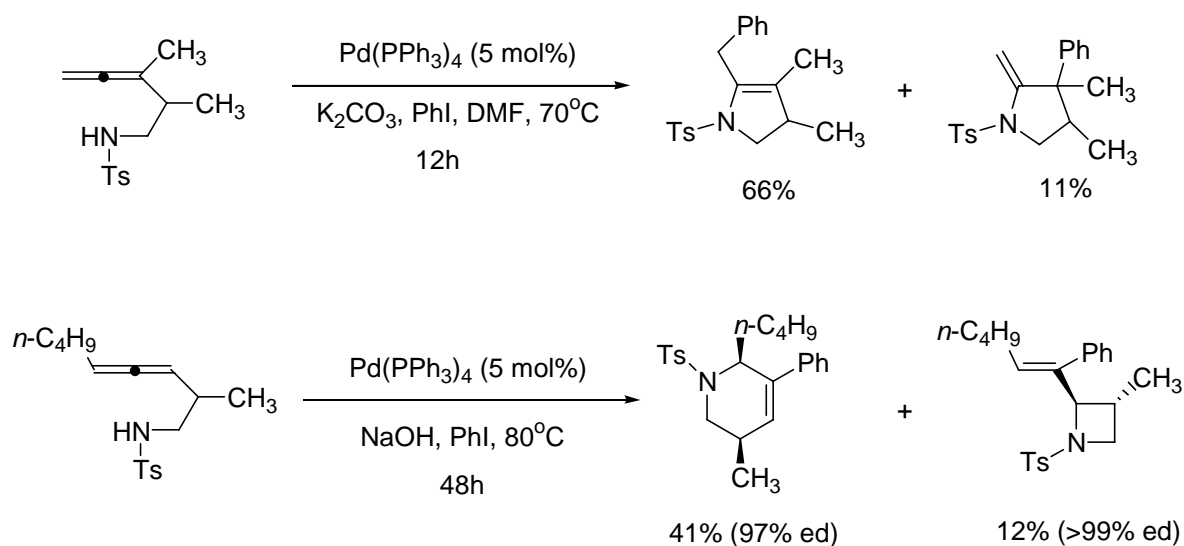
Posteriormente Ma y col. describieron una reacción de ciclación/acoplamiento de  $\beta$ -aminoalenos con haluros orgánicos catalizada por Pd(0) que conducía a la formación de heterociclos nitrogenados, en la que tanto el sustituyente del aleno como el del nitrógeno jugaban un papel decisivo en el transcurso de la reacción de aminación intramolecular.<sup>151</sup> La introducción de un sustituyente en el carbono interno del aleno conducía a la formación del anillo de 5 miembros, mientras que en ausencia de esta sustitución se obtenía la mezcla de heterociclos de cuatro y seis eslabones (Esquema III.3).

**Esquema III.3**

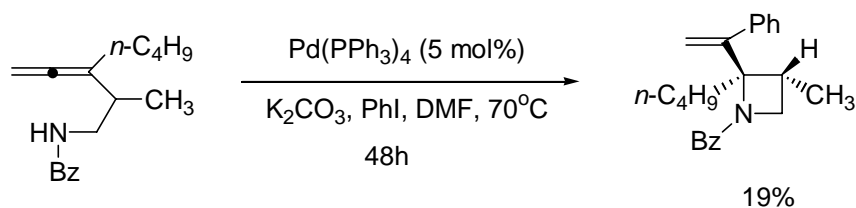
Más recientemente Ma y col. ampliaron este estudio, concluyendo que la reacción entre 3,4-alenilamidas 3-sustituídas conducía a la formación del anillo nitrogenado de cinco miembros, mientras que las 3,4-alenilamidas 5-sustituídas conducían a la mezcla de heterociclos de 4 y 6 eslabones (Esquema III.4). Además

<sup>151</sup> Ma, S.; Gao, W. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2989.

la naturaleza del grupo protector podía cambiar también el curso de la reacción (Esquema III.5).<sup>152</sup>



**Esquema III.4**

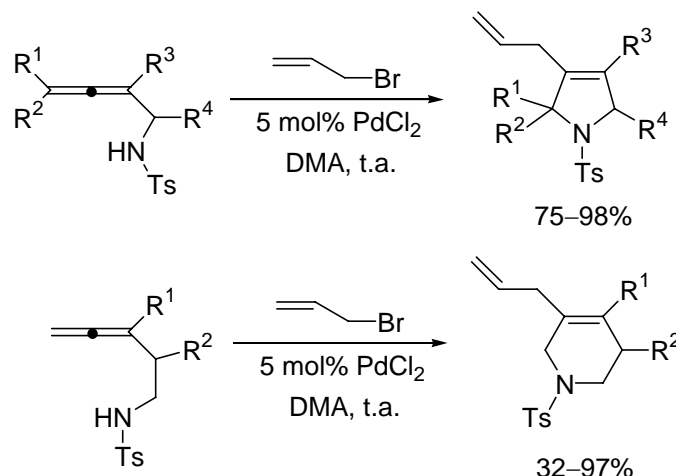


**Esquema III.5**

Asimismo, Ma y col. han preparado 2,5-dihidropirroles y 1,2,3,6-tetrahidropiridinas a través de un proceso de ciclación/acoplamiento de  $\alpha$ - o  $\beta$ -aminoalenos con haluros de alilo catalizado por  $\text{PdCl}_2$  (Esquema III.6).<sup>153</sup>

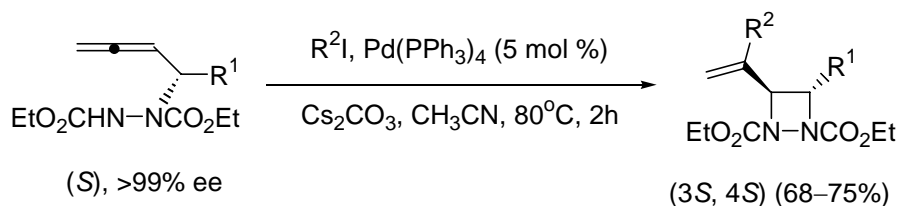
<sup>152</sup> Ma, S. Yu, F.; Li, J.; Gao, W. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 247.

<sup>153</sup> Ma, S.; Yu, F.; Gao, W. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5943.



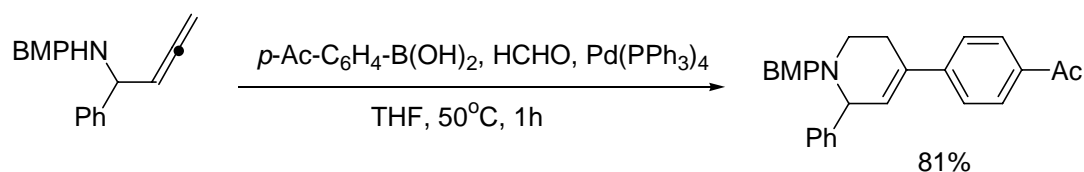
Esquema III.6

Recientemente, Ma y col. han desarrollado una metodología totalmente regio- y diastereoselectiva que permite sintetizar *trans*-1,2-diazetidinas con buenos rendimientos partiendo de 2,3-alenilhidrazinas enantioméricamente puras (Esquema III.7).<sup>154</sup>



Esquema III.7

Tsukamoto y col. han descrito la síntesis catalizada por  $Pd(0)$  de 1,2,3,6-tetrahidropiridinas 1,4-disustituídas partiendo de alenilaminas, formaldehído y reactivos organoborónicos (Esquema III.8).<sup>155</sup>



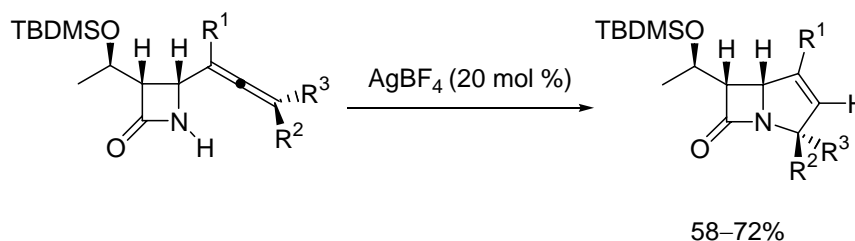
Esquema III.8

<sup>154</sup> Cheng, X.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4581.

<sup>155</sup> Tsukamoto, H.; Kondo, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4851.

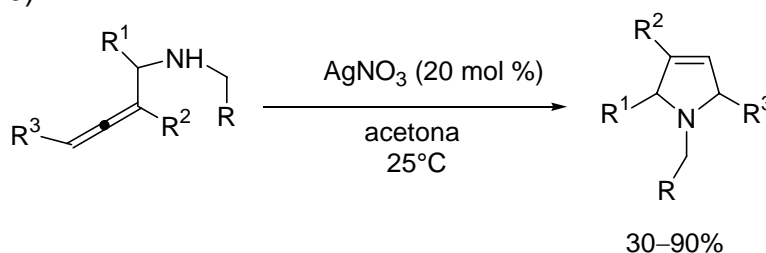
b) Reacciones catalizadas por Ag

Liebeskind y col. han descrito un proceso de ciclación catalizado por plata en 4-alenilazetidionas, obteniendo carbapenems sustituidos con rendimientos moderados o buenos (Esquema III.9).<sup>156</sup>



Esquema III.9

Asimismo, Dieter y col. han publicado recientemente la preparación de pirrolinas por ciclación de  $\alpha$ -aminoalenos inducida por catalizadores de plata (Esquema III.10).<sup>157</sup>



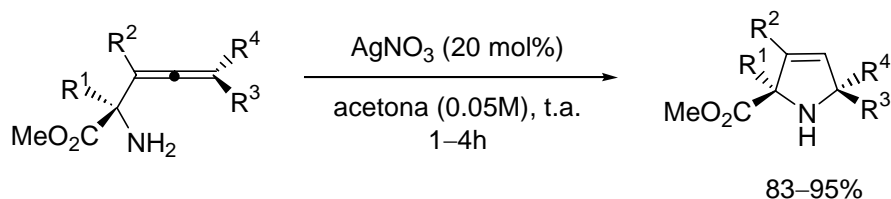
Esquema III.10

Brummond y col. describieron la síntesis de pirrolinas altamente sustituidas a través de una reacción de ciclación intramolecular de alenil aminoésteres catalizada por plata (Esquema III.11).<sup>158</sup>

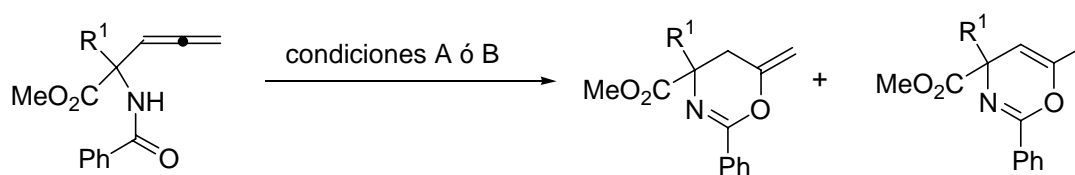
<sup>156</sup> a) Prasad, J. S.; Liebeskind, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4253. b) Prasad, J. S.; Liebeskind, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4257.

<sup>157</sup> Dieter, R. K.; Chen, N.; Yu, H.; Nice, L. E.; Gore, V. K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2109.

<sup>158</sup> Mitasev, B.; Brummond, K. M. *Synlett.* **2006**, 18, 3100.

**Esquema III.11**

En el mismo trabajo anterior, los autores han descrito la preparación de oxacinas a partir de alenilaminas protegidas con un grupo benzoílo (Esquema III.12), según un nuevo modo de ciclación catalizado por diferentes sales de plata.



$R^1 = \text{Me}$     condiciones A: 24h, 56%, 3:1  
                              condiciones B: 6h, 74%, 5:1  
 $R^1 = i\text{-Bu}$     condiciones A: 24h, 60%, 5:1

condiciones A:  $\text{AgNO}_3$  (20 mol%), acetona,  $70^\circ\text{C}$ , oscuridad

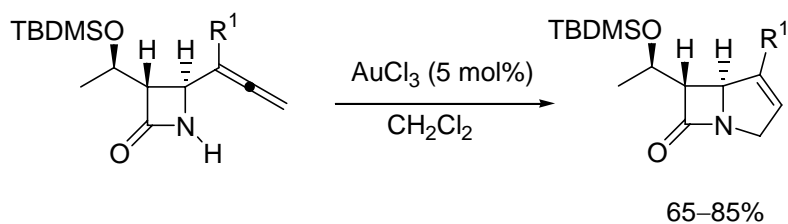
condiciones B:  $\text{AgBF}_4$  (20 mol%), DCE,  $65^\circ\text{C}$ , oscuridad

**Esquema III.12**

### c) Reacciones catalizadas por Au

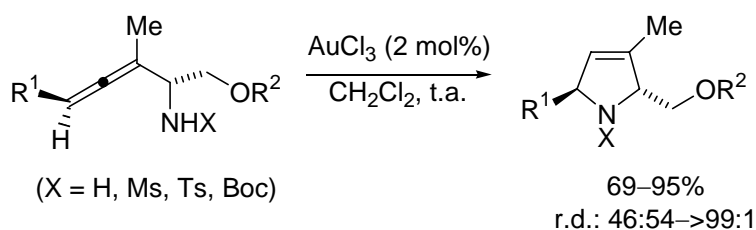
Lee y col. han publicado un proceso de ciclación similar al descrito por Liebeskind, pero promovido por cantidades catalíticas de oro, en 4-alenilazetidinonas, obteniendo carbapenems sustituidos con rendimientos moderados o buenos (Esquema III.13).<sup>159</sup> La ventaja de utilizar Au(III) frente a Ag(I) es la menor cantidad de catalizador (5 mol % de Au frente a 20 mol % de Ag), unido a un menor tiempo de reacción.

<sup>159</sup> Lee, P. H.; Kim, H.; Lee, K.; Kim, M.; Noh, K.; Kim, H.; Seomoon, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1480.



### Esquema III.13

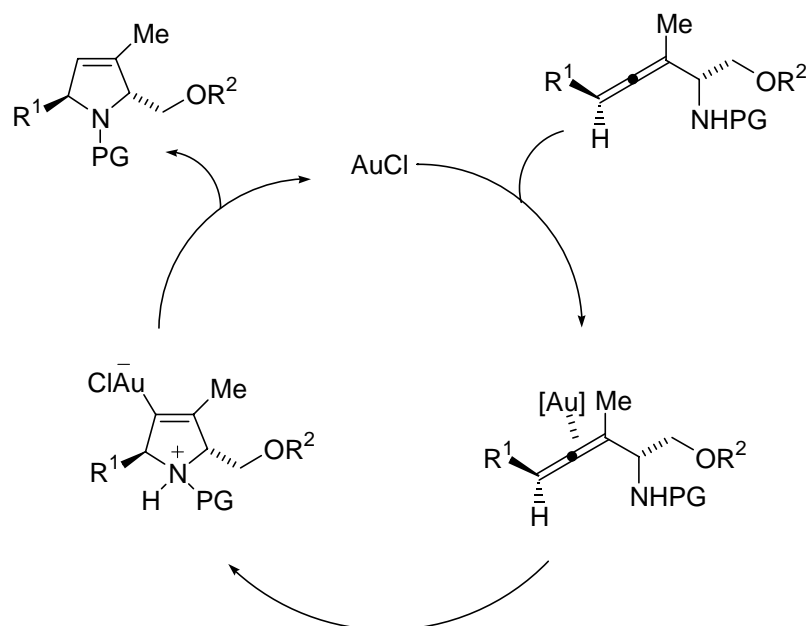
Por otra parte, en el Esquema III.14 se recoge la ciclación intramolecular de  $\alpha$ -aminoalenos en presencia de cantidades catalíticas de tricloruro de oro para obtener 3-pirrolinas con buenos rendimientos.<sup>160</sup> Más tarde, Krause y col. ampliaron este trabajo utilizando Au(I) y llevando a cabo un estudio mecanístico que justificaba la formación de estas pirrolinas (Esquema III.15).<sup>161</sup>



### Esquema III.14

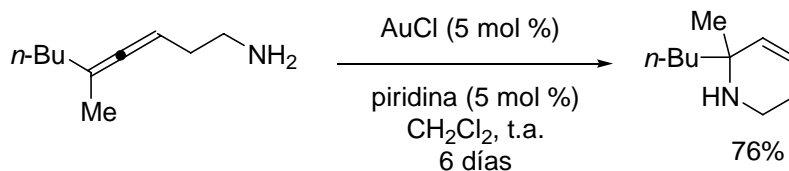
<sup>160</sup> Krause, N.; Morita, N. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4121.

<sup>161</sup> Morita, N.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4634.



Esquema III.15

Más recientemente, el grupo de Krause describió la cicloisomerización 6-*endo* de  $\beta$ -aminoalenos catalizada por Au(I) que conducía a la formación de tetrahidropiridinas con buenos rendimientos (Esquema III.16).<sup>162</sup>

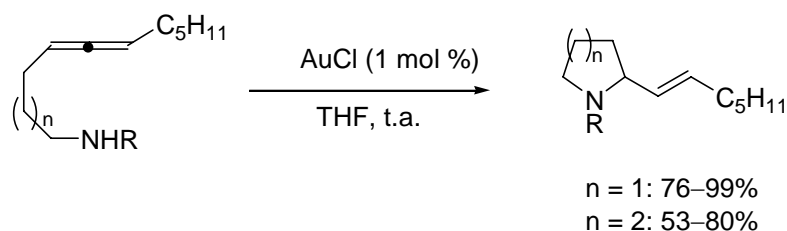


Esquema III.16

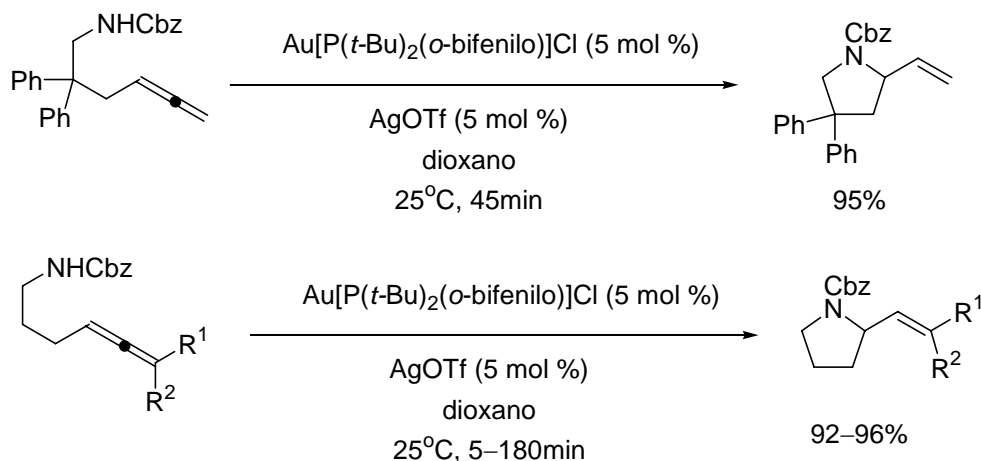
De forma análoga, Yamamoto y col. llevaron a cabo la reacción de hidroaminación de alenos en presencia de catalizadores de oro, obteniéndose pirrolidinas y piperidinas en buenos rendimientos. La reacción se desarrolla en condiciones muy suaves de reacción, utilizando 1–5 mol % de catalizador y temperatura ambiente (Esquema III.17).<sup>163</sup>

<sup>162</sup> Gockel, B.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4485.

<sup>163</sup> Patil, N. T.; Lutete, L. M.; Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4749.

**Esquema III.17**

Widenhoefer y col. describieron la hidroaminación intramolecular catalizada por Au(I) de *N*-alenilcarbamatos dando lugar a derivados de pirrolidina. Estas condiciones de reacción toleraban sustitución tanto en el aleno como en la cadena alquílica (Esquema III.18).<sup>164</sup>

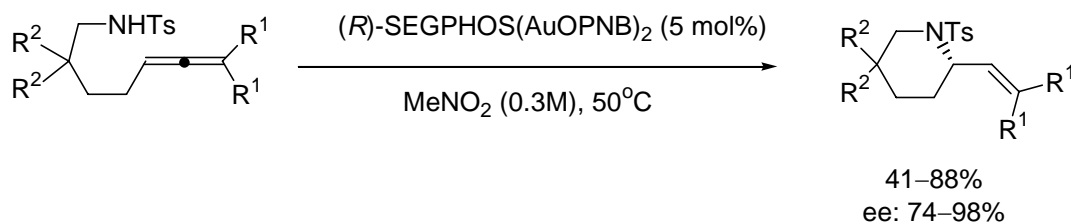
**Esquema III.18**

Por otra parte, Toste y col. diseñaron un complejo quiral no racémico de oro que utilizaron como catalizador para llevar a cabo la hidroaminación intramolecular de alenos de forma enantioselectiva, obteniendo piperidinas vinilsustituídas enantioméricamente puras (Esquema III.19).<sup>165</sup>

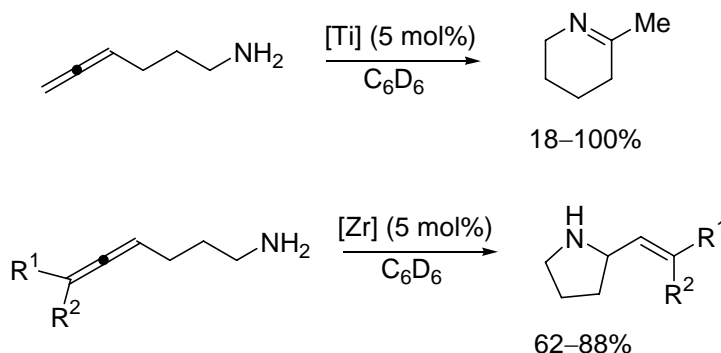
<sup>164</sup> Zhang, Z.; Liu, C.; Zinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9066.

<sup>165</sup> LaLonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2452.



**Esquema III.19***d) Otros sistemas catalíticos*

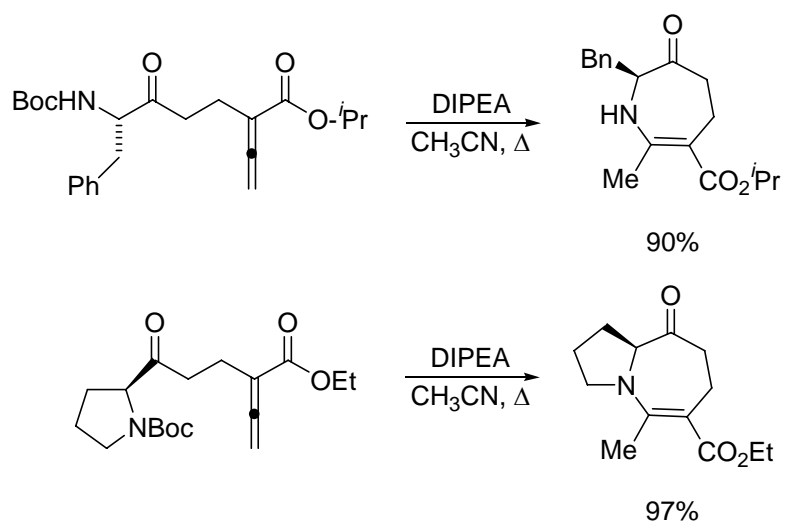
Recientemente, Bergman y col. han sintetizado complejos de tetraquis(amido)titanio y bis(sulfonamido)zirconio y han demostrado su utilidad en reacciones intramoleculares de hidroaminación de alenos. Su actividad catalítica se ve incrementada por la presencia de ligandos electrodonadores.<sup>166</sup> La sustitución en el aleno y la utilización de un catalizador u otro provoca importantes cambios en la regioselectividad del proceso. En el Esquema III.20 se recogen algunos de los ejemplos más representativos de este estudio.

**Esquema III.20**

Millar y col. han descrito la síntesis de azepinas y pirimidonas a partir de alenoatos que presentan, a su vez, un grupo amino protegido en la molécula.<sup>167</sup> El proceso consiste en una ciclación aminoalénica intramolecular que no precisa de catálisis metálica. En una misma etapa se produce la desprotección del grupo amino en medio básico, seguido de la ciclación alénica, obteniendo así los aductos con buenos rendimientos. Algunos ejemplos se muestran en el Esquema III.21.

<sup>166</sup> Ackermann, L.; Bergman, R. G.; Loy, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11956.

<sup>167</sup> Evans, C. A.; Cowen, B. J.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6309.



Esquema III.21

### III.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los ácidos 4-hidroxipecólicos son aminoácidos naturales no proteinogénicos que se han aislado de especies como *Calliandra pittieri*, *Strophantus scandeus* y *Acacia oswaldii*, y que están presentes en muchos productos biológicamente activos como, por ejemplo, en antibióticos depsipeptídicos, en receptores antagonistas del ácido *N*-metil-D-aspartico y en inhibidores de la proteasa del VIH como el palinavir. Debido al gran interés de estos derivados, son muchos los esfuerzos llevados a cabo con el fin de obtenerlos.<sup>168</sup>

El esqueleto de 2-azetidinona además de ser importante desde el punto de vista de sus propiedades farmacológicas, también es interesante porque se utiliza como molde para construir estructuras cíclicas fusionadas al anillo de cuatro miembros usando la quiralidad y la funcionalización del núcleo  $\beta$ -lactámico como elementos estereocontroladores. Por otro lado, una de las técnicas de diseño de fármacos basados en péptidos se basa principalmente en el empleo de aminoácidos conformacionalmente restringidos.<sup>169</sup> Siguiendo con nuestro interés por la química de  $\beta$ -lactamas, en este capítulo describiremos la síntesis, a través de una reacción de aminociclación alénica, de un derivado bicíclico enantiopuro del ácido 4-hidroxipecólico que contiene un anillo de 2-azetidinona.

#### III.2.1. Preparación de los precursores de ciclación

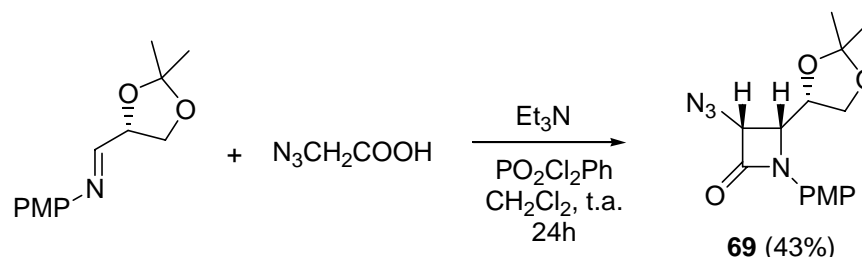
Como precursor directo para llevar a cabo la síntesis del nuevo sistema  $\beta$ -lactámico bicíclico, utilizamos el alenol derivado del 3-azido-4-oxoazetidin-2-carbaldehído. En primer lugar, sintetizamos la *cis*-3-azido- $\beta$ -lactama de partida **69**, enantioméricamente pura, por reacción de Staudinger entre la imina derivada del

---

<sup>168</sup> a) Lloyd, R. C.; Lloyd, M. C.; Smith, M. E. B.; Holt, K. E.; Swift, J. P.; Keene, P. A.; Taylor, S. J. C.; McCague, R. *Tetrahedron* **2004**, 60, 717. b) Marin, J.; Didierjean, C.; Aubry, A.; Casimir, J.-R.; Briand, J.-P.; Guichard, G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 130. c) Kadouri-Puchot, C.; Comesse, S. *Amino Acids* **2005**, 29, 101. d) Cordero, F. M.; Bonollo, S.; Machetti, F.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3235.

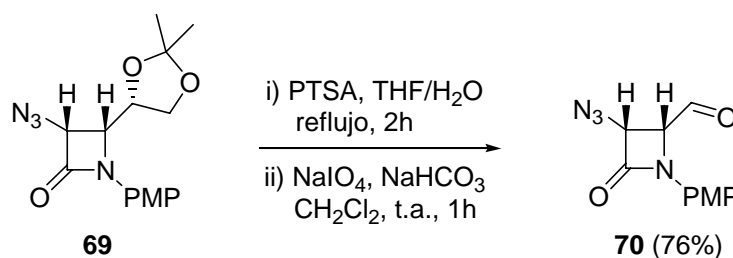
<sup>169</sup> a) Toniolo, C.; Crisma, M.; Formaggio, F.; Peggion, C. *Biopolymers (Pept. Sci.)* **2001**, 60, 396. b) Venkatraman, J.; Shankaramma, S. C.; Balaram, P. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3131. c) Cowell, S. M.; Lee, Y. S.; Cain, J. P.; Hruby, V. J. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 2785.

D-gliceraldehído y el ácido azidoacético en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$ , según un protocolo ya descrito en la literatura (Esquema III.22).<sup>170</sup>



**Esquema III.22**

A continuación, el *cis*-aldehído ópticamente puro **70** se preparó a partir de la  $\beta$ -lactama **69** por hidrólisis ácida del grupo acetónido y posterior ruptura oxidante del diol resultante con peryodato sódico en un medio tamponado (Esquema III.23).



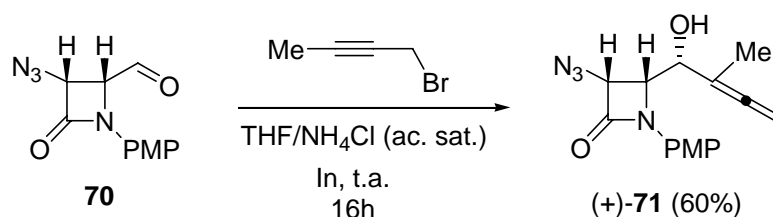
**Esquema III.23**

El siguiente objetivo fue llevar a cabo la reacción de alenilación en el 3-azido-4-oxoazetidín-2-carbaldehído **70**. Basándonos en experimentos previos llevados a cabo en nuestro grupo de trabajo sobre sustratos referibles,<sup>171</sup> se utilizaron condiciones de tipo Barbier,<sup>172</sup> haciendo reaccionar el azidoaldehído **70** con 1-bromo-2-butino, utilizando indio como promotor metálico y como disolvente una mezcla THF/ $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac., sat.) (1:5) (Esquema III.24). De esta forma se preparó con total regioselectividad el alenol **71** como único diastereómero y sin verse afectado el grupo azido en presencia del metal reductor.

<sup>170</sup> Wagle, D. R.; Garai, C.; Chiang, J.; Monteleone, M. G.; Kurys, B. E.; Strohmeyer, T. W. Hedge, V. R.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4227.

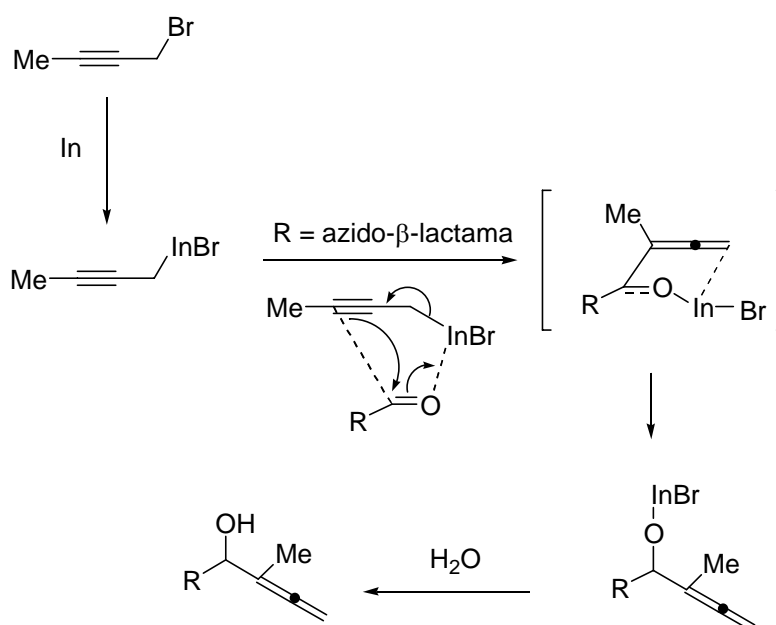
<sup>171</sup> a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Redondo, M. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 98. b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2346.

<sup>172</sup> Isaac, M. B.; Chan, T. -H.; *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1995**, 1003.



Esquema III.24

La formación del alcohol  $\alpha$ -alénico **71** está de acuerdo con la participación de un estado de transición cíclico de seis eslabones, tal y como se pone de manifiesto en el Esquema III.25.

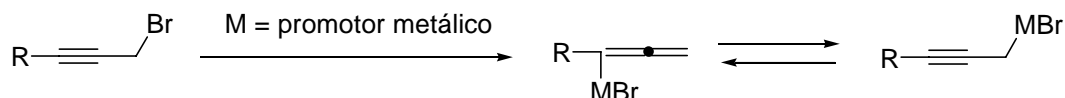


Esquema III.25

La regioquímica observada en el acoplamiento promovido por metales entre aldehídos y bromuros de propargilo sustituidos debe estar controlada por efectos estéricos.<sup>173</sup> Para bromopropinos sustituidos, es posible que la isomerización entre las especies propargil y alenilmetálica (Esquema III.26) se encuentre restringida debido a los efectos estéricos del sustituyente ( $R = \text{CH}_3$ ),

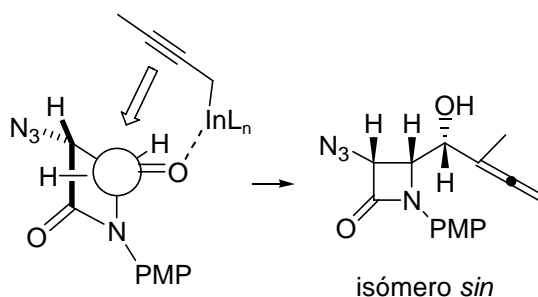
<sup>173</sup> Para la formación de derivados propargil- y alenilmetálicos influenciados por efectos estéricos, véase: a) Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6392. b) Zhang, L.-J.; Huang, Y.-Z.; Huang, Z.-H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6579.

siendo el intermedio propargílico la especie organometálica más estable y, por tanto, la que reacciona dando lugar exclusivamente al producto de alenilación.



**Esquema III.26**

El resultado estereoquímico observado en la reacción de alenilación del aldehído  $\beta$ -lactámico se puede interpretar en base al modelo postulado por Felkin y modificado posteriormente por Ahn,<sup>174</sup> tal y como se recoge en la Figura III.1.



**Figura III.1**

El sustituyente más voluminoso o electronegativo (el grupo nitrogenado del anillo de cuatro miembros) debe disponerse de forma perpendicular al grupo carbonilo. El reactivo propargilorganometálico correspondiente, debe atacar al grupo carbonilo en la conformación más favorecida, por la cara menos impedida, explicando de este modo la configuración *sin* preferente en el producto de alenilación obtenido.

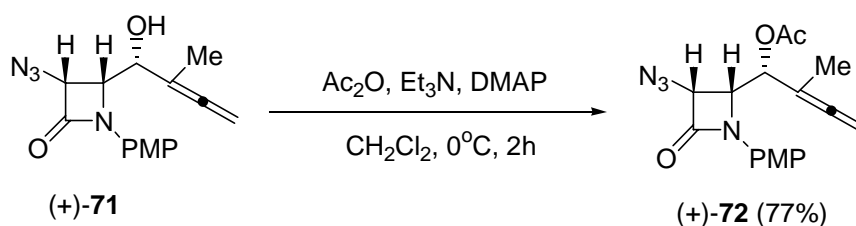
### III.2.2. Reacción de aminociclación alénica

Una vez obtenido el precursor **71**, el siguiente paso consistió en llevar a cabo la reacción de ciclación. Una de las aplicaciones más comunes de las azidas es su reducción para conseguir aminas, ya que esta es una de las formas más sencillas de introducir un sustituyente amino en un átomo de carbono. La

<sup>174</sup> Véanse referencias 143 y 144.

conversión de azidas a aminas puede llevarse a cabo de muy diversas formas.<sup>175</sup> En este sentido, se nos ocurrió que podíamos llevar a cabo una reducción quimioselectiva de la función azida de la  $\beta$ -lactama de forma que condujese a un grupo amino que atacara intramolecularmente al aleno para dar un derivado bicíclico del ácido 4-hidroxipípecólico.

Inicialmente llevamos a cabo experimentos de reducción sobre el azidoaleno **71**, utilizando tanto el sistema  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{H}_2\text{O}$  como  $\text{Ph}_3\text{SnH}$ . Sin embargo, las reacciones no transcurrían de forma limpia, obteniéndose crudos de reacción bastante complicados. Por ese motivo, y para evitar posibles reacciones secundarias, decidimos proteger el grupo hidroxilo como acetato, antes de llevar a cabo la reacción de aminociclación. De esta forma, el tratamiento del azidoaleno **71** con anhídrido acético en presencia de trietilamina como base condujo al acetato **72** (Esquema III.27).



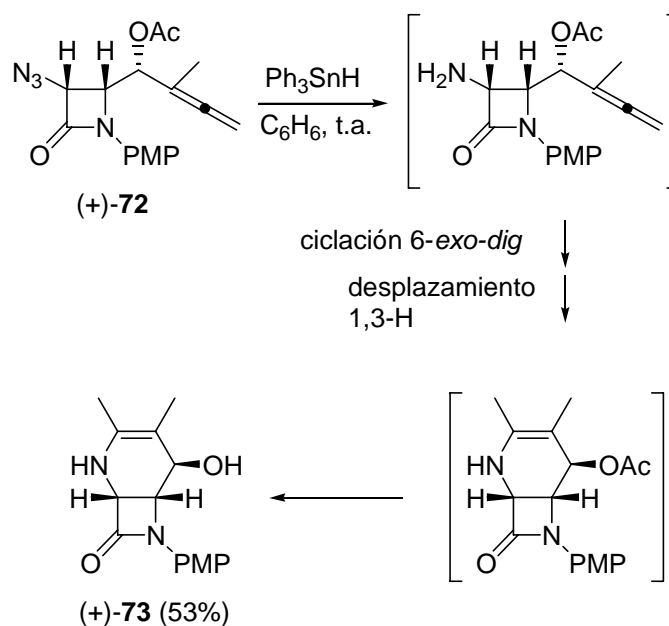
**Esquema III.27**

A continuación, decidimos utilizar el protocolo de Staudinger para obtener el azaciclo fusionado. Sin embargo, cuando tratamos de reducir la azida **72** con el método de la trifenilfosfina<sup>176</sup> obtuvimos una mezcla compleja de reacción. Afortunadamente, cuando tratamos el azidoaleno **72** a temperatura ambiente con hidruro de trifenilestano en una disolución de benceno, obtuvimos de forma totalmente regioselectiva la  $\beta$ -lactama bicíclica derivada del ácido 4-

<sup>175</sup> a) Amantini, D.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, 34, 109. b) *The Chemistry of the Azido Group*; Patai, S., Ed.; Wiley: New York, 1971. c) *Azides and Nitrenes: Reactivity and Utility*; Scriven, E. F. V., Ed.; Academic Press: New York, 1984. d) Scriven, E. F. V.; Turnbull, R. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297. e) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188.

<sup>176</sup> a) Fresneda, P. M.; Molina, P. *Synlett* **2004**, 1. b) Molina, P.; Vilaplana, M. J. *Synthesis* **1994**, 1197. c) Eguchi, S.; Yamashita, K.; Matsushita, Y.; Eguchi, S. *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, 24, 209. d) Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1353. e) Barluenga, J.; Palacios, F. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, 23, 1.

hidroxipípecólico **73**, a través de una aminociclación 6-*exo-dig*, con desprotección simultánea del grupo acetato (Esquema III.28).



**Esquema III.28**

La estructura del producto **73** se asignó por medio de experimentos de RMN (DEPT, HMQC, HMBC y COSY). La estereoquímica *cis* del anillo de cuatro miembros, se transfiere inalterada durante las diferentes etapas sintéticas incluida la ciclación. La estereoquímica del centro estereogénico carbinólico del producto final, se estableció por experimentos NOESY-1D.

En conclusión, la reacción de hidroaminación alénica en el azidoaleno derivado **72** conduce de forma exclusiva a la formación de la piperidina fusionada al anillo  $\beta$ -lactámico. La ciclación promovida por el hidruro de estaño es totalmente regioselectiva al carbono central del aleno.



### III.3. PARTE EXPERIMENTAL

#### III.3.1. Preparación del 3-azido-4-oxoazetidin-2-carbaldehído 70

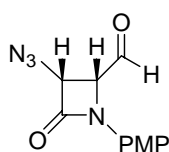
Sobre una disolución de la acetónido- $\beta$ -lactama (+)-**69** (0.32 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (1:1, 6.5 ml) se añadió ácido *p*-toluensulfónico hidratado (0.38 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El diol resultante se obtuvo con la pureza suficiente como para utilizarlo en la etapa siguiente.

Sobre una disolución de la dihidroxi- $\beta$ -lactama anterior (1 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadieron sucesivamente, disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (0.1 ml) y NaIO<sub>4</sub> sólido (2 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta desaparición completa del material de partida (c.c.f.). Posteriormente el disolvente se eliminó por filtración, el filtrado se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aldehído se obtuvo puro y no requirió purificación posterior.

---

#### Aldehído $\beta$ -lactámico (+)-**70**

---



A partir de 102 mg (0.32 mmol) de la acetónido- $\beta$ -lactama (+)-**69** se obtuvieron 60 mg (76%) del producto (+)-**70** como un sólido incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

P.F. = 118-120 °C

$[\alpha]_D = +113.3$  (c 1.8, CHCl<sub>3</sub>).

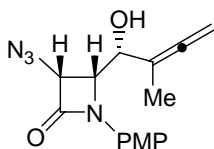
<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	3.72 (s, 3H, OMe), 4.52 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.5, 3.4 Hz, H <sub>4</sub> ), 5.10 (d, 1H, <i>J</i> = 5.5 Hz, H <sub>3</sub> ), 6.80 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.16 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 9.68 (d, 1H, <i>J</i> = 3.4 Hz, CHO).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	197.3 (CHO), 159.9 (CO), 157.3, 130.0, 118.2, 114.7, 66.3 (CH), 61.3 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ).
IR (KBr)	2110, 1753.
EM-ES (m/z)	247 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 246 (M <sup>+</sup> , 7).

#### III.3.2. Síntesis del alcohol $\alpha$ -alénico 71

Sobre una suspensión de In en polvo (6.0 mmol) y el aldehído (+)-**70** (1.0 mmol) en THF/NH<sub>4</sub>Cl (ac., sat.) (1:5, 5 ml) a 0 °C se añadió 1-bromo-2-butino (3.0 mmol). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 12 horas y el crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se

secó con  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía flash tal y como se indica.

### Alcohol $\alpha$ -alénico (+)-71



A partir de 120 mg (0.50 mmol) del aldehído  $\beta$ -lactámico (+)-70 se obtuvieron 91 mg (60%) del producto (+)-71 como un aceite amarillo después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

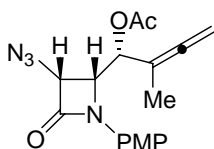
$$[\alpha]_D = +99.7$$

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1.86 (m, 3H, Me), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.46 (dd, 1H, $J = 5.1, 3.2$ Hz, H4), 4.56 (m, 1H, OCH), 4.85 (dd, 2H, $J = 6.2, 3.1$ Hz, =CHH), 4.95 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H3), 6.88 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.32 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	205.2 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 164.8 (CO), 157.1, 120.4, 119.8 (Ar, 2C), 114.5 (Ar, 2C), 114.3, 98.7, 77.4 (C=CH <sub>2</sub> ), 68.6 (CH), 65.8 (CH), 58.8 (CH), 55.5 (CH <sub>3</sub> ), 14.2 (CH <sub>3</sub> ).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	3422, 2990, 2115, 1940, 1748.
EM-ES (m/z)	301 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 300 (M <sup>+</sup> , 5).

### III.3.3. Acetilación del alcohol $\alpha$ -alénico 71

Sobre una disolución del alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-71 (0.39 mmol) en diclorometano (4 ml), a 0°C, se añadieron sucesivamente anhídrido acético (0.47 mmol), DMAP (cat.) y trietilamina (0.94 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó en cromatografía en columna como se indica.

### Acetato $\alpha$ -alénico (+)-72



A partir de 117 mg (0.39 mmol) del alenol  $\beta$ -lactámico (+)-71 se obtuvieron 104 mg (77%) del producto (+)-72 como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$$[\alpha]_D = +53.5 (c\ 0.7, \text{CHCl}_3).$$

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.72 (t, 3H, Me), 2.11 (s, 3H, COMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.53 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.1, 4.2 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.76 (m, 2H, =CHH), 4.92 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz, H <sub>3</sub> ), 5.24 (m, 1H, OCH), 6.88 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.41 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	205.2 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 163.6 (CO), 161.5 (CO), 157.0, 120.4 (Ar, 2C), 119.4, 114.1 (Ar, 2C), 97.6, 79.3 (C=CH <sub>2</sub> ), 70.2 (CH), 64.2 (CH), 56.6 (CH), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 22.1 (COCH <sub>3</sub> ), 15.8 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	2994, 2112, 1942, 1745, 1725.
<b>EM-ES (m/z)</b>	343 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 342 (M <sup>+</sup> , 9).

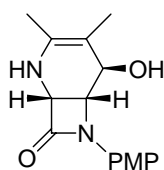
### III.3.4. Preparación de la diazabicclooctenona **73**

Una disolución del azidoalenol (+)-**72** (0.22 mmol) e hidruro de trifenilestaño (1.10 mmol) en benceno (1 ml) se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 20 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto obtenido se purificó por cromatografía en columna como se indica.

---

#### Diazabicclooctenona (+)-**73**

---



A partir de 75 mg (0.22 mmol) del alenol β-lactámico (+)-**72** se obtuvieron 32 mg (53%) del producto (+)-**73** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (diclorometano/acetato de etilo 9:1).

$$[\alpha]_D = +70.7 \text{ (c 0.5, CHCl}_3\text{)}.$$

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.26 (s, 3H, Me), 2.16 (s, 3H, Me), 3.82 (s, 3H, OMe), 5.22 (m, 1H, H <sub>4</sub> ), 5.99 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.3 Hz, H <sub>3</sub> ), 6.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.9, 1.7 Hz, OCH), 6.92 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.41 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.74 (s ancho, 1H, NH).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	164.9 (CO), 157.1, 127.7, 122.0, 119.0 (Ar, 2C), 118.1, 114.7 (Ar, 2C), 96.9 (CH), 87.1 (CH), 76.9 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 29.7 (CH <sub>3</sub> ), 22.7 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3350, 3320, 1744.
<b>EM-ES (m/z)</b>	275 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 274 (M <sup>+</sup> , 5).
<b>Análisis</b>	Calculado: C, 65.68; H, 6.61; N, 10.21.
<b>C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	Encontrado: C, 65.55; H, 6.57; N, 10.28.

## **CAPÍTULO IV**

**REACCIÓN DE DIMERIZACIÓN/CICLOISOMERIZACIÓN  
DE  $\alpha$ -ALENONAS TERMINALES: EFECTO DE LA  
SUSTITUCIÓN ALÉNICA EN LA SÍNTESIS DE  
FURANOS**

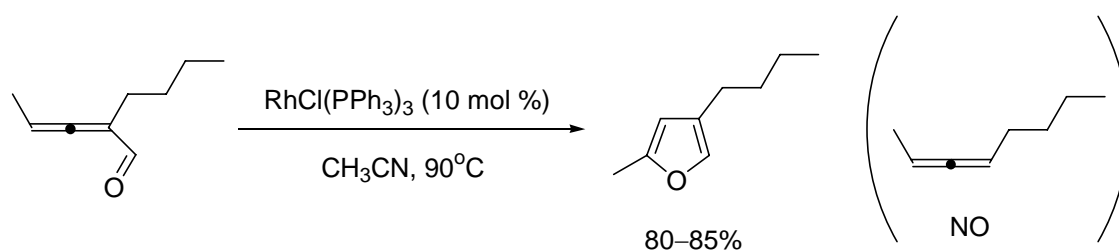


#### IV. REACCIÓN DE DIMERIZACIÓN/CICLOISOMERIZACIÓN DE $\alpha$ -ALENONAS TERMINALES: EFECTO DE LA SUSTITUCIÓN ALÉNICA EN LA SÍNTESIS DE FURANOS

##### IV.1. ANTECEDENTES

##### IV.1.1. Cicloisomerización frente a dimerización de $\alpha$ -alenonas

Marshall y Robinson, en un esfuerzo por descarboxilar un alenilaldehído, con el catalizador de Wilkinson, observaron la formación del furano correspondiente en lugar del producto deseado (Esquema IV.1).<sup>177</sup>



Esquema IV.1

Con el fin de obtener furanos, se investigaron otros ácidos de Lewis  $\pi$ -coordinantes, encontrándose que  $\text{AgNO}_3$  y  $\text{AgBF}_4$  eran efectivos, pero para lograr una conversión eficiente era necesario usar más de un 20 mol% de la sal de plata correspondiente. A pesar de esto se obtenían rendimientos casi cuantitativos. Esta transformación ya era conocida; pero la utilización de metales de transición como catalizadores permitía suavizar las condiciones de reacción, ya que sin la utilización de estos era necesario utilizar pirólisis a vacío a una temperatura de  $500\text{--}800^\circ\text{C}$ .<sup>178</sup> A partir de aquí se hicieron muchos esfuerzos no sólo para optimizar las condiciones de reacción,<sup>179</sup> sino también para determinar el mecanismo.<sup>180</sup> Marshall y col. demostraron que el  $\text{CaCO}_3$  utilizado como aditivo en las condiciones

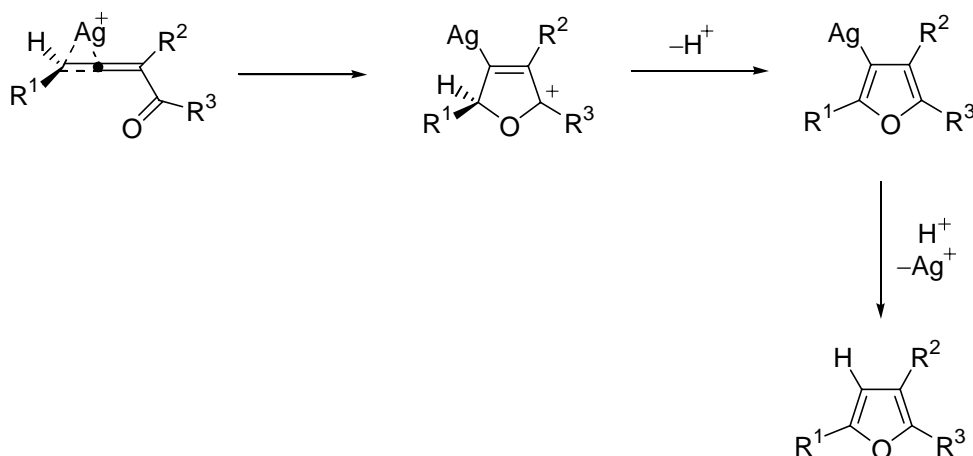
<sup>177</sup> Marshall, J. A.; Robinson, E. D. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3450.

<sup>178</sup> a) Jullien, J.; Pechine, J. M.; Perey, F.; Piade, J. J. *Tetrahedron* **1982**, 38, 1413. b) Huntsman, W. D.; Yin, T.-K. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3813.

<sup>179</sup> a) Marshall, J. A.; Wang, X.-j. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 960. b) Marshall, J. A.; Wang, X.-j. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6264. c) Marshall, J. A.; Wallace, E. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 796.

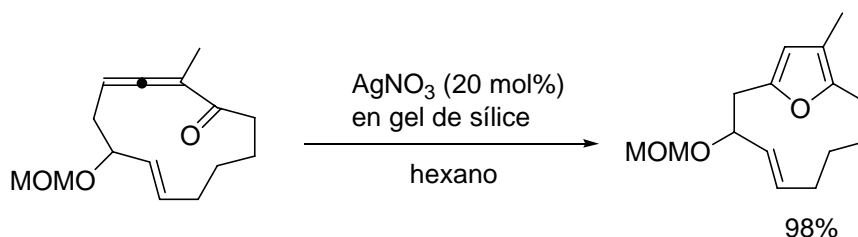
<sup>180</sup> Marshall, J. A.; Bartley, G. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7169.

iniciales, no era necesario, y que la migración del átomo de hidrógeno desde la posición terminal del aleno al átomo de carbono central durante la cicloisomerización es un proceso por etapas antes que intramolecular (Esquema IV.2).



**Esquema IV.2**

Se han desarrollado un gran número de aplicaciones en el campo de los furanos macrocíclicos. La aplicación sintética más interesante es la ciclación de la alenona a furano después de la macrociclación.<sup>181</sup> Un ejemplo se recoge en el Esquema IV.3, donde se muestra la síntesis de un [8]furanofano a partir de la alenona macrocíclica correspondiente.<sup>182</sup>



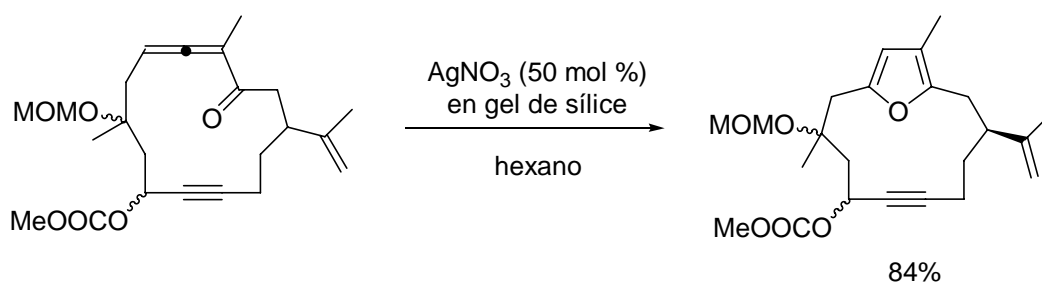
**Esquema IV.3**

De forma análoga, la cicloisomerización de alenonas constituye un paso intermedio importante en la síntesis total de uno de los enantiómeros de la rubifolida (Esquema IV.4)<sup>183</sup> así como en otras síntesis totales.<sup>184</sup>

<sup>181</sup> Véase referencia 179b.

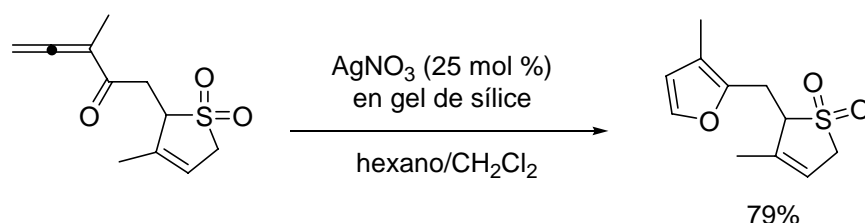
<sup>182</sup> Marshall, J. A.; Sehon, C. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5966.

<sup>183</sup> Marshall, J. A.; Sehon, C. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4313.



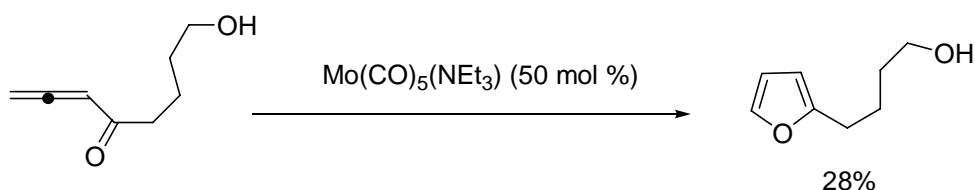
Esquema IV.4

Del mismo modo, Winkler ha usado este protocolo de cicloisomerización de alenonas como etapa intermedia de una síntesis total, mostrándose la compatibilidad de esta metodología con gran variedad de grupos funcionales (Esquema IV.5).<sup>185</sup>



Esquema IV.5

Por otro lado, el complejo  $\text{Mo}(\text{CO})_5(\text{NEt}_3)$  isomeriza la alenilcetona al furano correspondiente incluso en presencia de un grupo hidroxilo libre, aunque utilizando un 50 mol % de catalizador sólo se obtiene un 28% de rendimiento (Esquema IV.6).<sup>186</sup>



Esquema IV.6

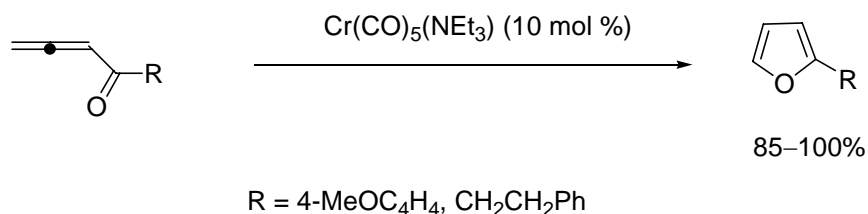
<sup>184</sup> a) Marshall, J. A.; Bartley, G. S.; Wallace, E. M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5729. b) Marshall, J. A.; Liao, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5962.

<sup>185</sup> Winkler, J. D.; Quinn, K. J.; Mackinnon, C. H.; Hiscock, S. D.; McLaughlin, E. C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1805.

<sup>186</sup> Schmidt, B.; Kocienski, P.; Reid, G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1617.

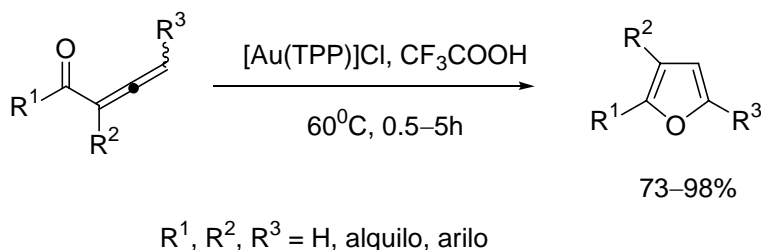


Una cicloisomerización similar de alquil- y arilalenilcetonas se puede llevar a cabo en presencia de un complejo de  $\text{Cr}(\text{CO})_5\text{L}$  con buenos rendimientos (Esquema IV.7).<sup>187</sup>



**Esquema IV.7**

Che y col. más recientemente han descrito la cicloisomerización de alenonas a los furanos correspondientes con excelentes rendimientos utilizando como catalizador unas porfirinas de  $\text{Au}(\text{III})$  (Esquema IV.8).<sup>188</sup>



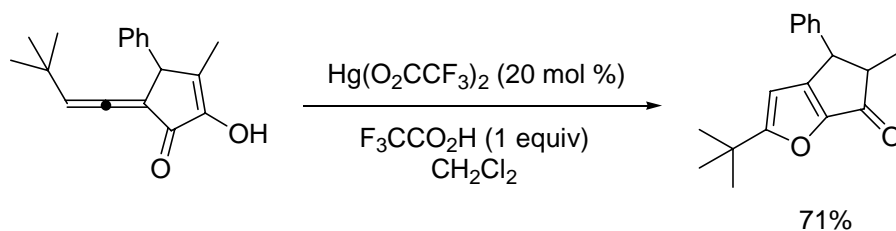
**Esquema IV.8**

Existen por tanto un gran número de metales,  $\text{Hg}(\text{II})$ ,  $\text{Rh}(\text{I})$ ,  $\text{Ag}(\text{I})$ ,  $\text{Pd}(\text{II})$ ,  $\text{Au}(\text{III})$  y  $\text{Cu}(\text{I})$  que catalizan la cicloisomerización de alenonas a los furanos correspondientes. Sin embargo, existen ciertos sustratos que únicamente sufren cicloisomerización en presencia de  $\text{Hg}(\text{II})$ , tal y como se muestra en el Esquema IV.9.<sup>189</sup>

<sup>187</sup> Nakamura, M.; Yamane, M.; Sakurai, H.; Narasaka, K. *Heterocycles* **2003**, 59, 333.

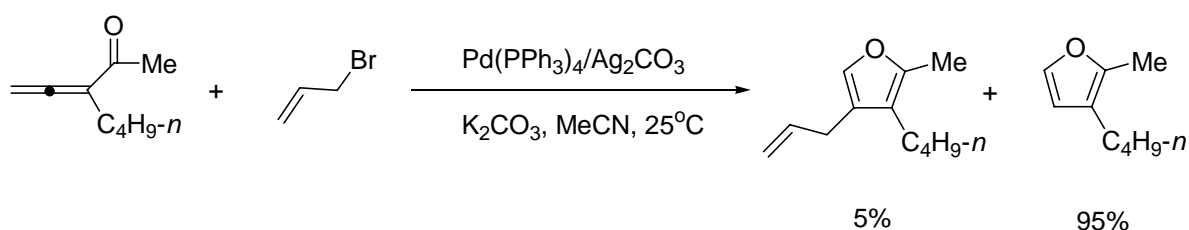
<sup>188</sup> Zhou, C.-Y.; Chan P. W. H.; Che, C-M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 325.

<sup>189</sup> Leclerc, E.; Tius, M. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1171.



Esquema IV.9

Por otro lado, hay reacciones de alenoas catalizadas por Pd(II) que combinan una ciclación con una reacción de acoplamiento, en las que el componente mayoritario es el producto de cicloisomerización (Esquema IV.10).<sup>190</sup>

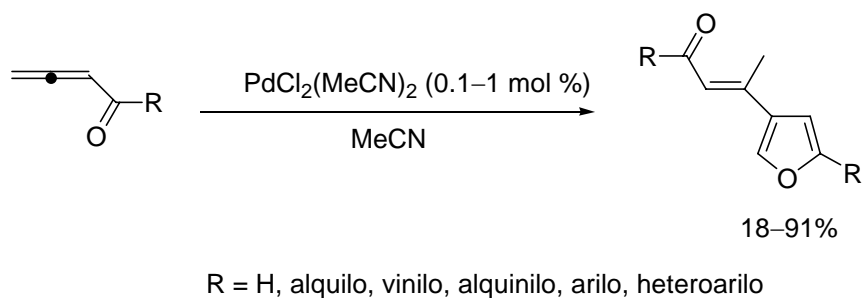


Esquema IV.10

Hashmi y col. han investigado un gran número de metales de transición para catalizar la reacción de cicloisomerización de alenoas. Observaron que el Cu(I) catalizaba la reacción hacia la formación del furano correspondiente tal y como se había demostrado para la Ag(I) y Rh(I), mientras que con diferentes catalizadores de Pd(II), se obtenía como producto mayoritario el producto de homodimerización (Esquema IV.11).<sup>191</sup> Esta transformación tolera una gran diversidad de sustituyentes, incluso aquellos que son reactivos en condiciones catalíticas de paladio. Algunos de estos grupos son: haluros arílicos (incluso yoduros), 1,6-diinos, 1,6-eninos y otros alenos como alenilcarbinos. Esta quimioselectividad se puede justificar por las suaves condiciones de reacción empleadas.

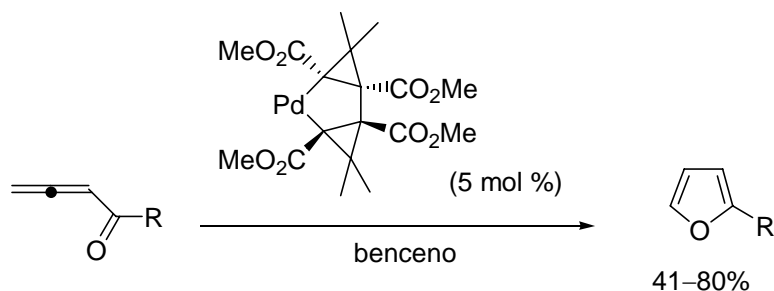
<sup>190</sup> a) Ma, S.; Li, L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 941. b) Ma, S.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2000**, 117.

<sup>191</sup> a) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1581. b) Hashmi, A. S. K.; Ruppert, T. L.; Knöfel, T.; Bats, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7295.



### Esquema IV.11

Por otro lado, cuando se utilizaba como catalizador un complejo organometálico voluminoso de Pd(II) se podía obtener como producto mayoritario el furano correspondiente (Esquema IV.12). En este caso, aquellos grupos que reaccionan en presencia de Ag(I) son tolerados, por ejemplo, alquinos terminales y haluros de alquilo.<sup>192</sup>

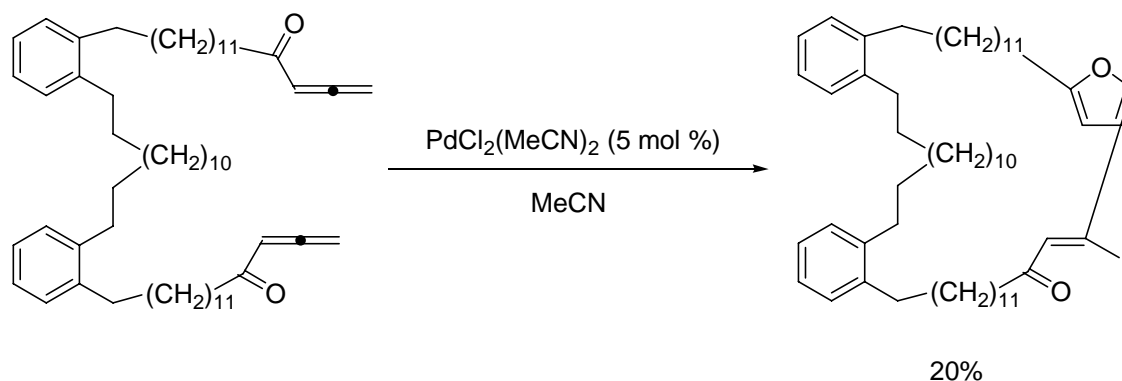


### Esquema IV.12

A partir de 1,*n*-dialenilcetonas, se pueden obtener macrociclos de más de cincuenta y dos eslabones a través de una reacción final de dimerización de una de las dos alenonas (Esquema IV.13).<sup>193</sup> Para anillos de más de doce eslabones sólo se forma el diastereómero *E*, mientras que para anillos de menos de once eslabones, también se observa el diastereómero *Z*.

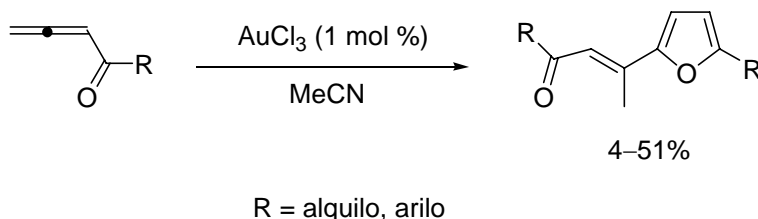
<sup>192</sup> Hashmi, A. S. K. *Chem. Ber. Recl.* **1997**, 130, 1449.

<sup>193</sup> Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Bolte, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1923.



Esquema IV.13

La reacción de cicloisomerización/dimerización catalizada por Pd(II), presenta limitaciones cuando en el aleno aparecen grupos coordinantes como grupos piridilo, aminas, tioéteres o halógenos.<sup>194</sup> Cuando la reacción se lleva a cabo utilizando  $\text{AuCl}_3$  como catalizador, se obtiene como producto el que se muestra en el Esquema IV.14, que es un isómero constitucional de los dímeros que se obtenían en las reacciones catalizadas por Pd(II).<sup>195</sup> Estos productos de reacción, siempre se obtienen acompañados de los furanos monosustituídos correspondientes. El Au(III) como catalizador es mucho más reactivo y permite reacciones más rápidas que el Pd(II) y la Ag(I).



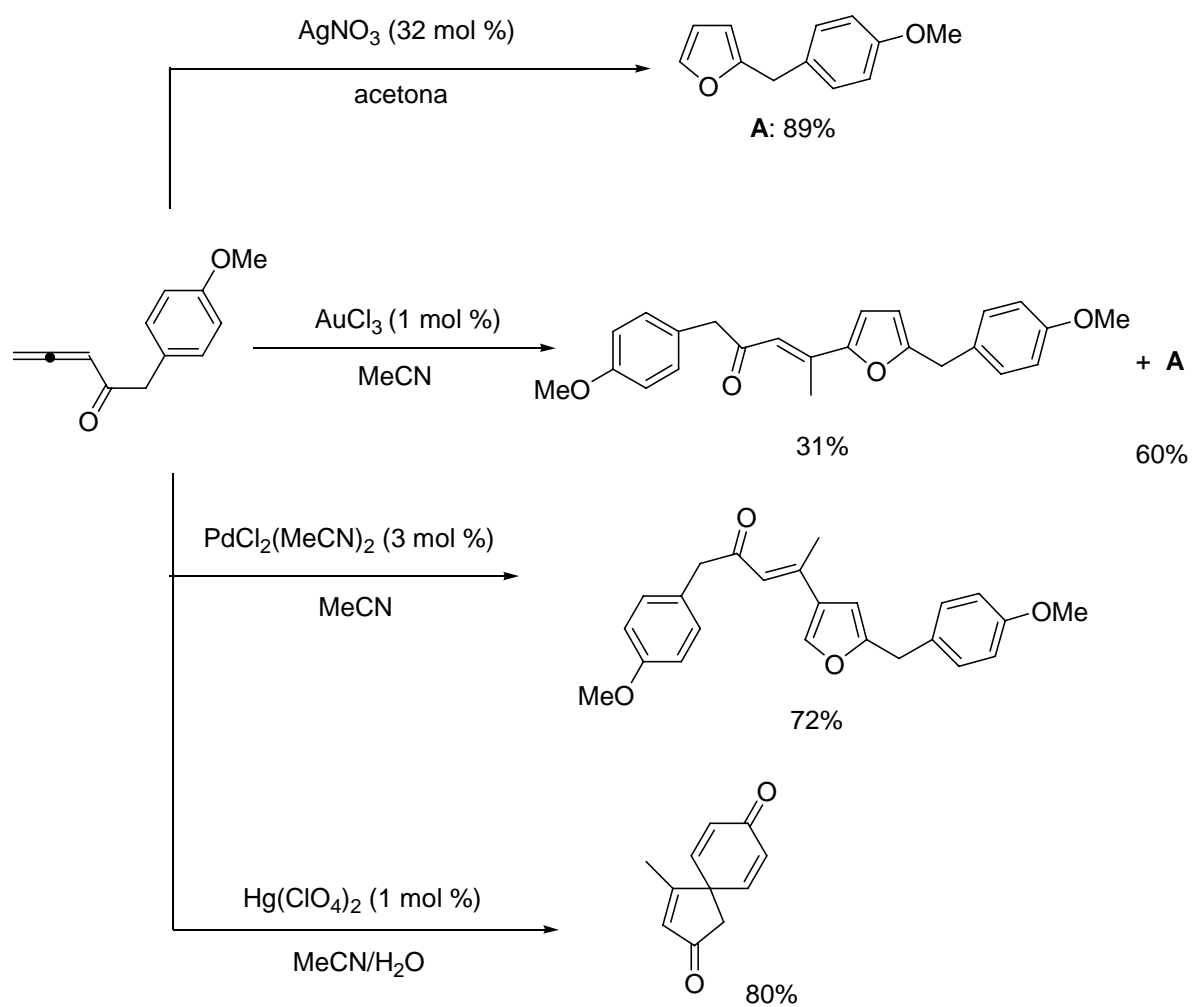
Esquema IV.14

Con ciertas sustituciones en la alenilcetona, como el sustituyente *p*-metoxibencilo, la reactividad es distinta en función del catalizador utilizado (Esquema IV.15).<sup>196</sup>

<sup>194</sup> Hashmi, A. S. K. Choi, J.-H. ; Bats, J. W. *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 342.

<sup>195</sup> Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2285.

<sup>196</sup> a) Hashmi, A. S. K. Schwarz, L.; Bats, W. *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 40. b) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3590.



Esquema IV.15

## IV.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De entre la enorme variedad de compuestos heterocíclicos, los furanos polisustituídos se encuentran entre los más importantes debido a su presencia en sustancias tanto naturales como sintéticas, así como en numerosos productos farmacéuticos y en fragancias.<sup>197</sup> Además de ser una importante familia de compuestos oxigenados, también presentan un gran interés porque son unidades estructurales útiles en síntesis orgánica.<sup>198</sup>

Por otro lado, las alenonas son interesantes desde el punto de visto sintético porque permiten la obtención de furanos. Sin embargo, tal y como aparece en la literatura, la única forma de controlar el modo de reacción de las alenonas (cicloisomerización frente a dimerización) es mediante la elección del catalizador. El hecho de que la reactividad de un sustrato se pueda modular en función de la sustitución, tiene mucha importancia desde el punto de vista de las transformaciones orgánicas selectivas.<sup>199</sup> En este Capítulo se describe que utilizando condiciones catalíticas de Pd(II), la relación de cicloisomerización/dimerización de  $\alpha$ -alenonas puede controlarse por la sustitución en el aleno, de forma que las alenonas no sustituidas proporcionan principalmente dimerización, mientras que las alenonas con un sustituyente interno dan lugar a los productos de cicloisomerización.

---

<sup>197</sup> a) Hou, X.-L.; Yang, Z.; Yeung, K.-S.; Wong, H. N. C. *Progress in Heterocyclic Chemistry* (Eds.: Gribble, G. W.; Joule, J. A.), Elsevier: Oxford, 2005, Vol. 17, pp 142–171. b) Hou, X.-L.; Yang, Z.; Yeung, K.-S.; Wong, H. N. C. *Progress in Heterocyclic Chemistry* (Eds.: Gribble, G. W.; Joule, J. A.), Elsevier: Oxford, 2004, Vol. 16, pp 156–197. c) Keay, B. A.; Dibble, P. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 2 (Eds.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W. Scriven), Elsevier, E. F. V. Oxford, 1997, pp. 395-436. d) Donnelly, D. M. X.; Meegan, M. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4 (Eds.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.), Pergamon, Oxford, 1984, pp. 657-712. e) *Chemistry of Heterocyclic Compounds in Flavours and Aromas*, Vernin, G. Ellis Horwood, Chichester, 1982, pp. 74-85. f) Vernin, G.; Párkányi, C. *Chemistry of Heterocyclic Compounds in Flavours and Aromas* (Ed.: Vernin, G.), Ellis Horwood, Chichester, 1982, pp. 161-165.

<sup>198</sup> a) Lee, H.-K.; Chan, K.-F.; Hui, C.-W.; Yim, H.-K.; Wu, X.-W.; Wong, H. N. C. *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 139. b) Wong, H. N. C.; Yu, P.; Yick, C.-Y. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1041. c) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 795.

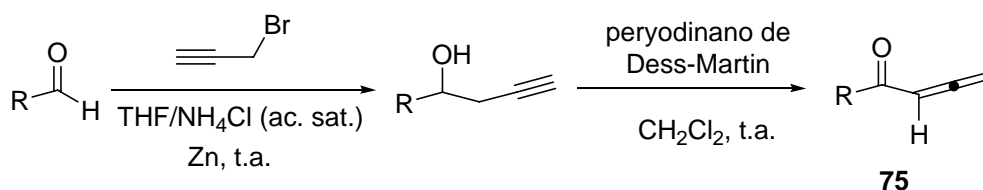
<sup>199</sup> Hoveyda A. H., Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307.

### IV. 2. 1. Preparación de los precursores de ciclación

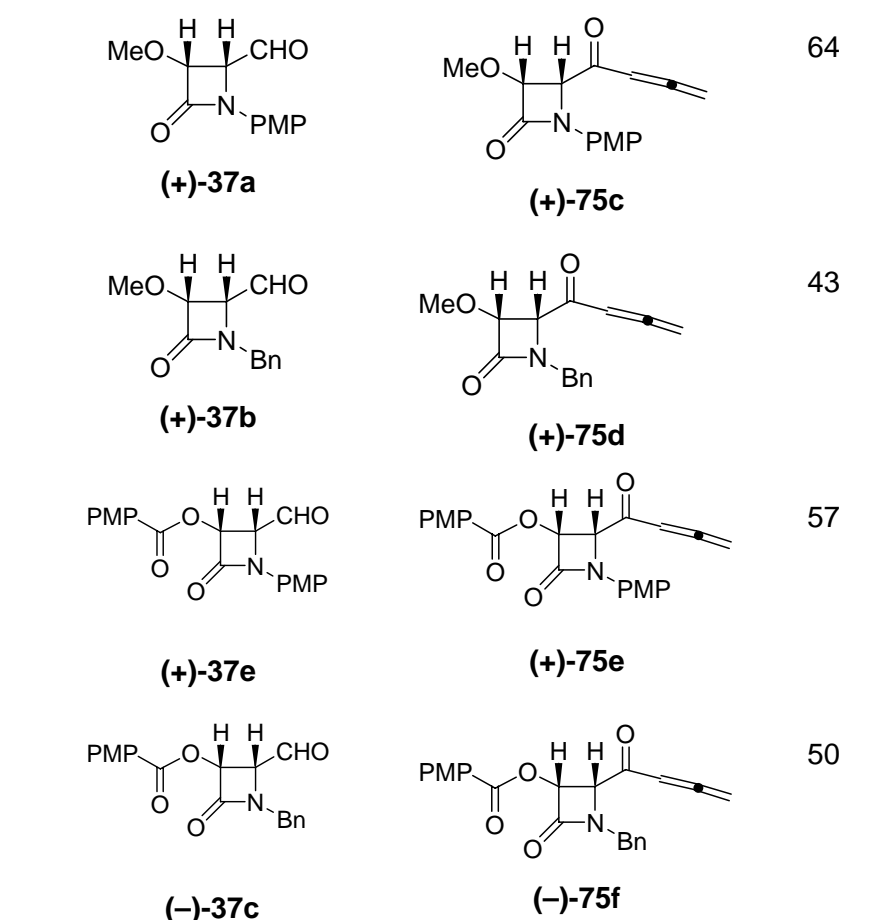
Los materiales de partida, las  $\alpha$ -alenas no sustituidas **75a–f** así como las sustituidas **76a–l** se obtuvieron partiendo en todos los casos de los correspondientes carbaldehídos **37** y **74**, a través de sendas reacciones de propargilación y posterior oxidación del alcohol homopropargílico obtenido.

Los precursores para la formación de las alenas no sustituidas, los alcoholes homopropargílicos, se prepararon a partir de los correspondientes aldehídos, a través de reacciones de carbonil-propargilación en condiciones de tipo Barbier. Estas reacciones, mediadas por Zn, transcurren de forma totalmente regio- y estereocontrolada, tal y como se describe en el Capítulo II. Estos alcoholes se oxidaron posteriormente utilizando el reactivo de Dess-Martin como oxidante, produciéndose a su vez la isomerización de la propargilcetona generada previamente, que no fue detectada (Tabla IV.1).

**Tabla IV.1.** Preparación de las  $\alpha$ -alenas no sustituidas **75**

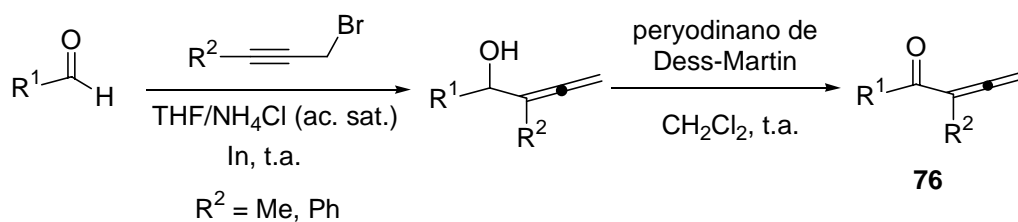


Aldehído	Producto	Rto (%)
<p><b>74a</b></p>	<p><b>75a</b></p>	49
<p><b>(-)-74b</b></p>	<p><b>(+)-75b</b></p>	54

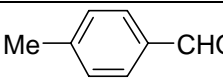
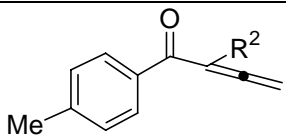
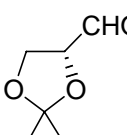
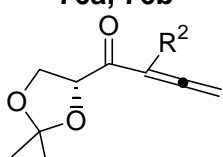
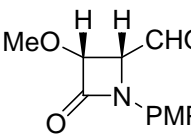
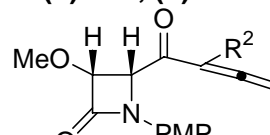
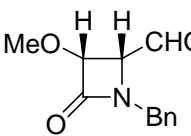
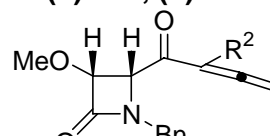
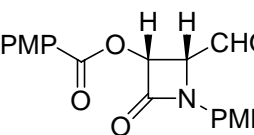
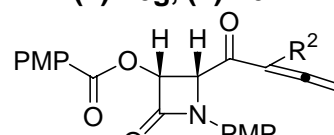
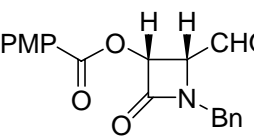
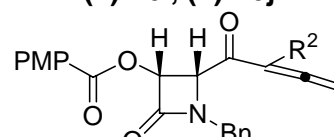


A continuación se prepararon las  $\alpha$ -alenoas sustituidas. Para ello se llevaron a cabo primeramente reacciones de alenilación sobre los aldehídos de partida, utilizando condiciones de tipo Barbier, bromuros de propargilo sustituidos, indio como promotor metálico y como disolvente una mezcla THF/ $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac., sat.) (1:5). De esta forma se prepararon los alenoles intermedios con total regio- y estereoselectividad. A continuación estos alcoholes se oxidaron a las correspondientes  $\alpha$ -alenoas sustituidas utilizando el reactivo de Dess-Martin como oxidante (Tabla IV.2).

**Tabla IV.2.** Preparación de las  $\alpha$ -alenoas sustituidas **76**



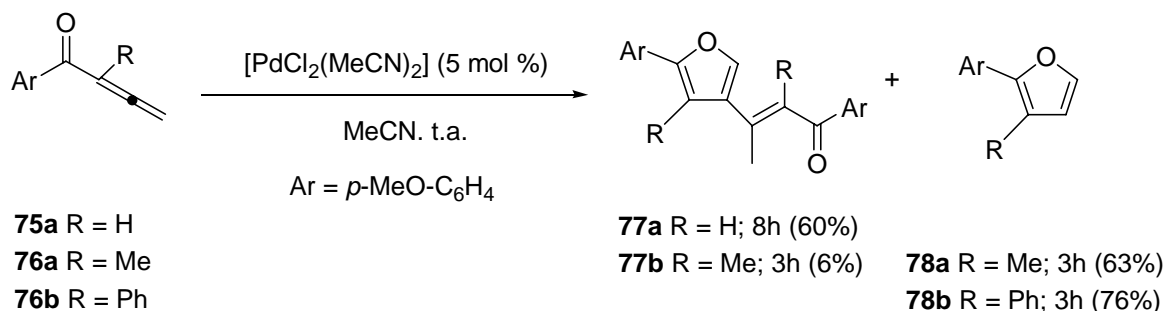


Aldehído	Producto	Rto
 <b>74a</b>	 <b>76a, 76b</b>	$R^2 = \text{Me}$ (59%) $R^2 = \text{Ph}$ (54%)
 <b>(-)-74b</b>	 <b>(+)-76c, (+)-76d</b>	$R^2 = \text{Me}$ (45%) $R^2 = \text{Ph}$ (54%)
 <b>(+)-37a</b>	 <b>(+)-76e, (+)-76f</b>	$R^2 = \text{Me}$ (70%) $R^2 = \text{Ph}$ (64%)
 <b>(+)-37b</b>	 <b>(+)-76g, (+)-76h</b>	$R^2 = \text{Me}$ (60%) $R^2 = \text{Ph}$ (47%)
 <b>(+)-37e</b>	 <b>(+)-76i, (+)-76j</b>	$R^2 = \text{Me}$ (64%) $R^2 = \text{Ph}$ (53%)
 <b>(-)-37c</b>	 <b>(+)-76k, (+)-76l</b>	$R^2 = \text{Me}$ (66%) $R^2 = \text{Ph}$ (51%)

#### IV.2.2. Reacción de dimerización/cicloisomerización de $\alpha$ -alenonas catalizada por Pd(II)

Para llevar a cabo el estudio inicial de reactividad de las  $\alpha$ -alenonas en condiciones catalíticas de Pd(II), escogimos como compuestos modelo las  $\alpha$ -alenonas aromáticas **75a**, **76a** y **76b**. Tal y como esperábamos, la  $\alpha$ -alenona no sustituida **75a** proporcionó el dímero **77a**, resultado de un proceso tándem de cicloisomerización seguido de acoplamiento con otra molécula de alenona. Sin embargo, la  $\alpha$ -alenona **76a** que presenta un sustituyente metilo en la posición

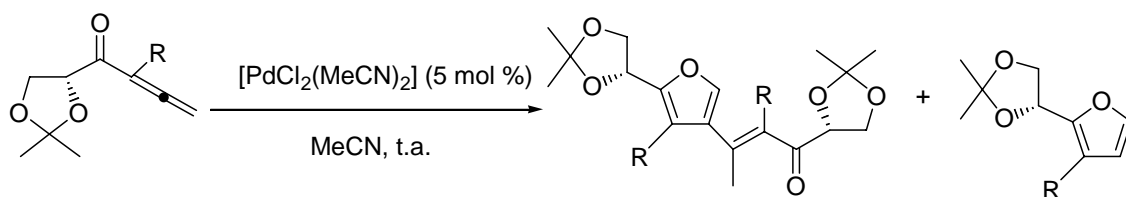
interna del aleno proporcionó como producto mayoritario, con buen rendimiento y alta selectividad el furano **78a**, resultado de una reacción de cicloisomerización. También se obtuvo el dímero **77b** como producto minoritario (6%). Por otra parte, la reacción de la  $\alpha$ -alenona **76b** sustituida internamente por un grupo fenilo, condujo exclusivamente a la formación del furano derivado **78b** con buen rendimiento (Esquema IV.16).



**Esquema IV.16**

En vista de estos resultados, pensamos que los sustituyentes en la posición interna de la alenona juegan un papel importante en el proceso, impidiendo que tenga lugar la reacción de dimerización por efectos estéricos.

Como consecuencia del control observado para las reacciones de dimerización/cicloisomerización de  $\alpha$ -alenonas aromáticas catalizadas por  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ , decidimos estudiar el efecto de la naturaleza de la  $\alpha$ -alenona en el proceso. Inicialmente decidimos comprobar si el cambio de reactividad: dimerización frente a cicloisomerización, era válido en el caso de  $\alpha$ -alenonas alifáticas. Para ello llevamos a cabo la reacción en las condiciones iniciales, sobre las  $\alpha$ -alenonas alifáticas no sustituidas **75b–f** y sustituidas **76c–i**. En efecto, se observó el control del sustituyente en la reactividad, puesto que las  $\alpha$ -alenonas sustituidas en la posición interna del aleno condujeron con buenas o totales selectividades al producto de cicloisomerización (Esquemas IV.17 y IV.18). Además el papel del sustituyente voluminoso del anillo  $\beta$ -lactámico es notable en el caso de las  $\alpha$ -alenonas **75c–f** no sustituidas, porque inesperadamente se observan cantidades considerables del furano resultado de la cicloisomerización.

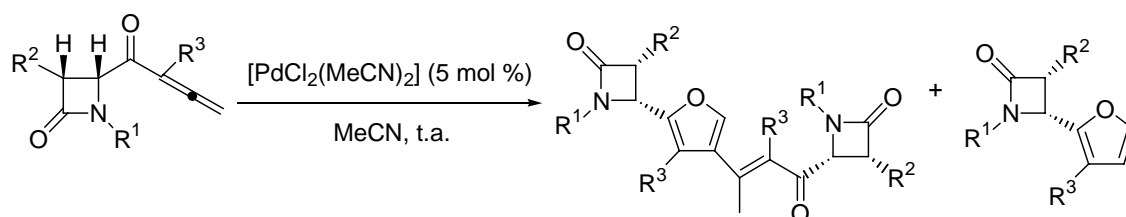


(+)-75b R = H  
 (+)-76c R = Me  
 (+)-76d R = Ph

(+)-77c R = H; 6h (100%)  
 (-)-77d R = Me; 6h (20%)

(+)-78c R = Me; 6h (42%)  
 (+)-78d R = Ph; 4h (66%)

### Esquema IV.17



(+)-75c R<sup>1</sup> = PMP, R<sup>2</sup> = MeO, R<sup>3</sup> = H  
 (+)-76e R<sup>1</sup> = PMP, R<sup>2</sup> = MeO, R<sup>3</sup> = Me  
 (+)-76f R<sup>1</sup> = PMP, R<sup>2</sup> = MeO, R<sup>3</sup> = Ph  
 (+)-75d R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = MeO, R<sup>3</sup> = H  
 (+)-76g R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = MeO, R<sup>3</sup> = Me  
 (+)-76h R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = MeO, R<sup>3</sup> = Ph  
 (+)-75e R<sup>1</sup> = PMP, R<sup>2</sup> = PMPCOO, R<sup>3</sup> = H  
 (+)-76i R<sup>1</sup> = PMP, R<sup>2</sup> = PMPCOO, R<sup>3</sup> = Me  
 (+)-76j R<sup>1</sup> = PMP, R<sup>2</sup> = PMPCOO, R<sup>3</sup> = Ph  
 (+)-75f R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = PMPCOO, R<sup>3</sup> = H  
 (+)-76k R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = PMPCOO, R<sup>3</sup> = Me  
 (+)-76l R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = PMPCOO, R<sup>3</sup> = Ph

(+)-77e R<sup>3</sup> = H; 4.5h (60%)  
 (+)-77f R<sup>3</sup> = Me; 3h (7%)

(+)-77g R<sup>3</sup> = H; 5h (70%)

(-)-77h R<sup>3</sup> = H; 5.5h (64%)

(+)-77i R<sup>3</sup> = Me; 6h (32%)

(+)-77j R<sup>3</sup> = H; 6.5h (72%)

(+)-78e R<sup>3</sup> = H; 4.5h (16%)

(+)-78f R<sup>3</sup> = Me; 3h (45%)

(+)-78g R<sup>3</sup> = Ph; 6h (81%)

(+)-78h R<sup>3</sup> = H; 5h (9%)

(+)-78i R<sup>3</sup> = Me; 4.5h (65%)

(+)-78j R<sup>3</sup> = Ph; 6h (81%)

(+)-78k R<sup>3</sup> = Me; 6h (50%)

(+)-78l R<sup>3</sup> = Ph; 5h (72%)

(+)-78m R<sup>3</sup> = H; 6.5h (10%)

(+)-78n R<sup>3</sup> = Me; 5h (87%)

(+)-78o R<sup>3</sup> = Ph; 5h (58%)

### Esquema IV.18

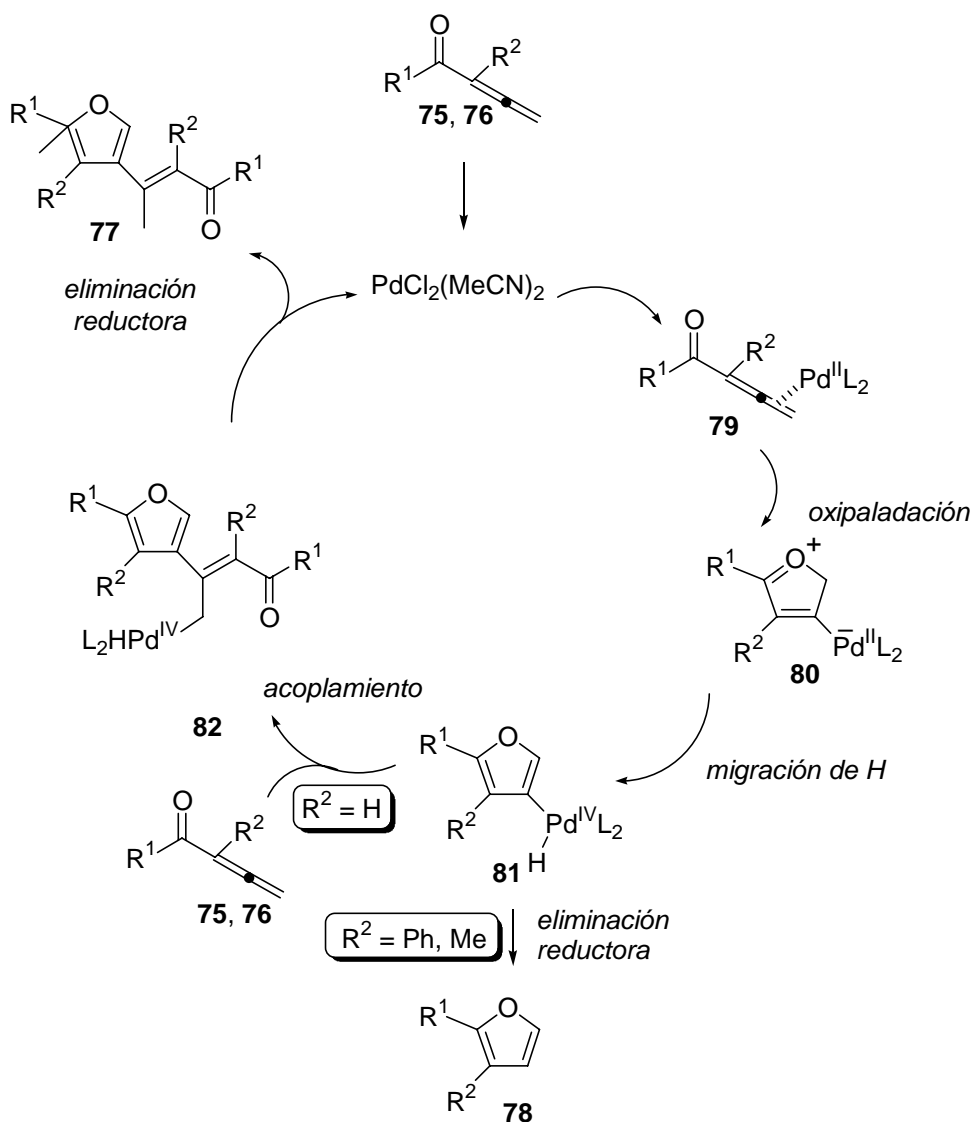
Por otro lado, la integridad estereoquímica de los centros estereogénicos se mantiene inalterada durante el transcurso de la reacción. Los furanos enantiopuros **77e–j** y **78e–o** tienen especial interés puesto que pueden ser considerados como híbridos de dos subunidades de farmacóforos diferentes, β-lactama y furano. Por otra parte, la configuración *E* del doble enlace tri- o tetrasustituído en los dímeros **77** se determinó por métodos espectroscópicos, usando experimentos NOESY-1D.

A la vista de todos los resultados obtenidos, parece que la reactividad en este tipo de procesos catalizados por Pd(II) está controlada por la presencia o ausencia de sustituyente en el átomo de carbono interno del aleno. Por este motivo, las alenonas **75a–f** que no presentan sustitución dan dimerización como producto mayoritario o exclusivo; mientras que las alenonas **76b**, **76d**, **76f**, **76h**, **76j** y **76l**, que presentan un grupo fenilo en la posición interna del aleno proporcionan exclusivamente los furanos resultantes de reacciones de cicloisomerización. Las alenonas **76a**, **76c**, **76e**, **76g**, **76i** y **76k**, que presentan un sustituyente metilo en la posición interna del aleno, proporcionan los aductos derivados de cicloisomerización como productos únicos o mayoritarios.

Un posible mecanismo que podría justificar la formación de ambos tipos de productos se recoge en el Esquema IV.19. Este mecanismo es similar al propuesto anteriormente por Hashmi.<sup>200</sup> Inicialmente se forma un complejo aleno-paladio **79**, que evoluciona por ataque intramolecular del grupo cetona (oxipaladación), generando el furano intermedio **80**, el cual después de una migración de protón genera las especies aromáticas que contienen paladio **81**. Este paladafurano **81** puede sufrir una eliminación reductora proporcionando el furano **78**. Alternativamente, el intermedio **81** puede ser atrapado por otra molécula de alenona en un proceso de acoplamiento, generando los dímeros **77** a través del intermedio **82**. La formación del isómero *E* en los dímeros **77** es consecuencia de la adición de las especies organometálicas por el lado más alejado del grupo acilo. Se puede deducir por tanto que la diferente sustitución en la alenona es el factor responsable de la reactividad, al estabilizar una u otra especie intermedia. La dimerización se ve minimizada en presencia de sustituyentes voluminosos. Probablemente, la dimerización vía el intermedio **82** está restringida por el impedimento estérico del sustituyente  $R^2$  ( $R^2 = \text{Me}$  ó  $\text{Ph}$ ) cuando una segunda molécula de alenona **76** intenta aproximarse al paladafurano **81**.

---

<sup>200</sup> Véanse referencias 191–196.



Esquema IV.19

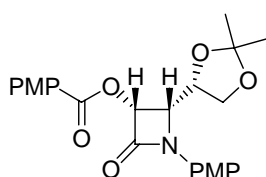
En conclusión, la presencia de un sustituyente en la posición interna de la alenona tiene una profunda influencia en la reactividad, induciendo un cambio de reactividad: cicloisomerización ó dimerización en la reacción catalizada por Pd(II). En esta sentido, la presencia de un sustituyente fenilo hace inerte al sustrato frente a la dimerización. Estas transformaciones son relevantes desde un punto de vista sintético, puesto que es la primera vez que el modo de reacción (cicloisomerización frente a dimerización) de las  $\alpha$ -alenonas viene determinado directamente por el sustrato.

### IV.3. PARTE EXPERIMENTAL

#### IV.3.1. Protección de la 3-hidroxi- $\beta$ -lactama **83**

Sobre una disolución de la 3-hidroxi- $\beta$ -lactama apropiada (1.0 mmol), obtenida por transesterificación de la correspondiente acetoxi- $\beta$ -lactama con MeONa en MeOH, en diclorometano (10 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (3.0 mmol), dimetilaminopiridina (0.05 mmol) y finalmente el cloruro de *p*-anisoilo (1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 2 horas. La fase orgánica se lavó varias veces con agua y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía flash como se indica.

#### (+)-3-Aroiloxi-acetónido- $\beta$ -lactama **83**



A partir de 149 mg (0.51 mmol) del alcohol  $\beta$ -lactámico correspondiente se obtuvieron 209 mg (96%) de la (+)-acetónido- $\beta$ -lactama **83** por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +52.5$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-RMN}$   
( $\text{CDCl}_3$ )

1.31 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 3.68 (dd, 1H,  $J = 8.8, 6.3$  Hz, OCHH); 3.78 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.99 (dd, 1H,  $J = 8.8, 6.3$  Hz, OCHH), 4.40 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H4), 4.43 (m, 1H, OCH), 6.24 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H3), 6.87 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 6.94 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.67 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 8.01 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$   
( $\text{CDCl}_3$ )

164.4 (CO), 164.3 (CO), 162.1, 156.6, 132.7 (Ar, 2C), 132.1 (Ar, 2C), 130.8, 120.3, 119.7 (Ar, 2C), 113.9 (Ar, 2C), 110.0, 76.6 (CH), 73.1 (OCH), 66.4 (OCH<sub>2</sub>), 61.7 (CH), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>).

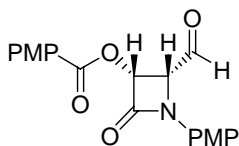
#### IV.3.2. Síntesis del aldehído $\beta$ -lactámico (+)-**37e**

Sobre una disolución de la  $\beta$ -lactama **83** (1.0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadieron  $\text{BiCl}_3$  (0.05 mmol) y unas gotas de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Cuando la reacción terminó se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  (s) en baño de hielo. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto obtenido no requirió purificación posterior.

Sobre una disolución de la dihidroxi- $\beta$ -lactama anterior (1.0 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadieron sucesivamente, disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (0.1 ml) y  $\text{NaIO}_4$  sólido (2 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta desaparición completa del material de

partida (c.c.f.). Posteriormente el sólido se eliminó por filtración, el filtrado se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aldehído se obtuvo puro y no requirió purificación posterior.

### Aldehído $\beta$ -lactámico (+)-37e



A partir de 209 mg (0.49 mmol) de la acetónido  $\beta$ -lactámica **83** se obtuvieron 132 mg (96%) del aldehído (+)-**37e** como un aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +43.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

3.81 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.89 (dd, 1H,  $J = 5.4, 2.4$  Hz, H4), 6.21 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz, H3), 6.91 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 6.93 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 7.32 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 7.99 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 9.80 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, CHO).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

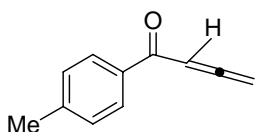
195.9 (CHO), 164.4, 160.3, 157.2, 132.3 (Ar, 2C), 130.2, 118.4 (Ar, 2C), 114.7 (Ar, 2C), 114.0 (Ar, 2C), 75.4 (CH), 63.1 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ).

### IV.3.3. Preparación de las $\alpha$ -alenonas no sustituidas 75

Sobre una suspensión de cinc en polvo (6.0 mmol) y el correspondiente aldehído (1.0 mmol) en THF/ $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac., sat.) (1:5, 5 ml) a 0 °C se añadió el bromuro de propargilo (3.0 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.) y el crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío. El alcohol homopropargílico así obtenido se purificó por cromatografía flash.

Sobre una disolución del alcohol homopropargílico correspondiente (0.67 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (1.2 ml) se añadió otra disolución de peryodinano de Dess-Martin (0.81 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se diluyó la reacción con AcOEt (6 ml) y a la suspensión resultante se añadió NaOH 1M (2.3 ml). La mezcla se extrajo con AcOEt, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash.

### Cetona $\alpha$ -alénica 75a



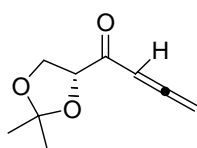
A partir de 240 mg (2.0 mmol) del aldehído **74a** se obtuvieron 155 mg (49%) del producto **75a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2.40 (s, 3H, Me), 5.24 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, $=\text{CHH}$ ), 6.44 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz, $=\text{CH}$ ), 7.24 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.81 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	216.7 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 190.3 (CO), 143.6, 134.8, 129.0 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 93.0 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 79.0 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3025, 1945, 1682.
<b>EM-ES (m/z)</b>	159 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 158 ( $\text{M}^+$ , 11).

---

**Cetona  $\alpha$ -alénica (+)-75b**


---



A partir de 260 mg (2.0 mmol) del aldehído (–)-**74b** se obtuvieron 181 mg (54%) del producto (+)-**75b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

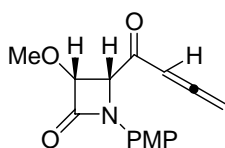
$[\alpha]_D = +2.0$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.42 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 4.01 (dd, 1H, $J = 8.4$ , 6.0 Hz, $\text{OCHH}$ ), 4.26 (dd, 1H, $J = 8.5$ , 7.6 Hz, $\text{OCHH}$ ), 4.85 (dd, 1H, $J = 7.6$ , 6.1 Hz, $\text{OCH}$ ), 5.30 (dd, 2H, $J = 6.5$ , 1.1 Hz, $=\text{CHH}$ ), 6.10 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz, $=\text{CH}$ ).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	216.6 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 189.9 (CO), 111.1, 92.8 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 79.8 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 78.5 (OCH), 66.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.5 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3020, 1942, 1684.
<b>EM-ES (m/z)</b>	169 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 168 ( $\text{M}^+$ , 5).

---

**Cetona  $\alpha$ -alénica (+)-75c**


---



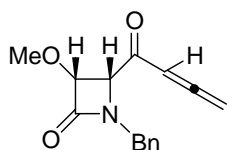
A partir de 235 mg (1.0 mmol) del aldehído (+)-**37a** se obtuvieron 175 mg (64%) del producto (+)-**75c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +152.4$  (c 0.9,  $\text{CHCl}_3$ ).



<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	3.55 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.84 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz, H <sub>4</sub> ), 5.09 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz, H <sub>3</sub> ), 5.33 (m, 2H, =CHH), 6.01 (t, 1H, <i>J</i> = 6.5 Hz, =CH), 6.84 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.22 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	217.1 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 198.9 (CO), 162.6 (CO), 156.7, 130.5, 118.3 (Ar, 2C), 114.4 (Ar, 2C), 94.8 (C=CH), 84.6 (CH), 79.9 (C=CH <sub>2</sub> ), 62.7 (CH), 59.4 (OCH <sub>3</sub> ), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3026, 1933, 1741, 1686
<b>EM-ES (m/z)</b>	274 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 273 (M <sup>+</sup> , 7).

### Cetona α-alénica (+)-75d

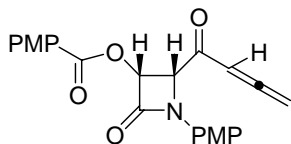


A partir de 219 mg (1.0 mmol) del aldehído (+)-**37b** se obtuvieron 111 mg (43%) del producto (+)-**75c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (diclorometano/acetato de etilo 18:1).

$[\alpha]_D = +11.7$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	3.52 (s, 3H, OMe), 4.14 (d, 1H, <i>J</i> = 14.7 Hz, NCHH), 4.51 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.70 (d, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz, H <sub>3</sub> ), 4.93 (d, 1H, <i>J</i> = 14.8 Hz, NCHH), 5.25 (dd, 2H, <i>J</i> = 6.6, 1.5 Hz, =CHH), 5.89 (t, 1H, <i>J</i> = 6.5 Hz, =CH), 7.19 (m, 2H, Ar), 7.33 (m, 3H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	217.1 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 194.1 (CO), 165.7 (CO), 134.6, 128.9 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.0 (Ar), 95.0 (C=CH), 85.4 (CH), 80.1 (C=CH <sub>2</sub> ), 61.2 (OCH <sub>3</sub> ), 59.1 (CH), 45.0 (NCH <sub>2</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3030, 1936, 1746, 1682.
<b>EM-ES (m/z)</b>	258 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 257 (M <sup>+</sup> , 5).

### Cetona α-alénica (+)-75e

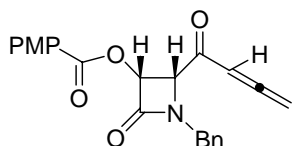


A partir de 355 mg (1.0 mmol) del aldehído (+)-**37e** se obtuvieron 224 mg (57%) del producto (+)-**75e** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (diclorometano/acetato de etilo 36:1).

$[\alpha]_D = +59.1$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	3.78 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 5.39 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, =CHH), 5.41 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, H4), 5.87 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz, =CH), 6.43 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, H3), 6.87 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz, Ar), 6.90 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.27 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.95 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	217.3 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 191.9 (CO), 164.4 (CO), 164.2 (CO), 160.4, 156.8, 132.2 (Ar, 2C), 118.5, 118.3 (Ar, 2C), 114.4 (Ar, 2C), 114.0, 113.9 (Ar, 2C), 94.8 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 81.8 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 74.3 (CH), 61.6 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3030, 1937, 1744, 1732, 1684.
<b>EM-ES (m/z)</b>	394 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 393 ( $\text{M}^+$ , 11).
<b>Análisis</b>	Calculado: C, 67.17; H, 4.87; N, 3.56.
$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_6$	Encontrado: C, 67.30; H, 4.83; N, 3.59.

#### Cetona $\alpha$ -alénica (+)-75f



A partir de 339 mg (1.0 mmol) del aldehído (–)-**37c** se obtuvieron 188 mg (50%) del producto (+)-**75f** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +107.8$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

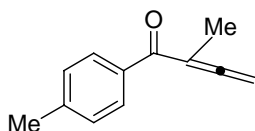
<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	3.86 (s, 3H, OMe), 4.23 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, NCHH), 4.76 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H4), 5.02 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, NCHH), 5.23 (dd, 2H, $J = 6.6$ , 4.9 Hz, =CHH), 5.73 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz, =CH), 6.31 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H3), 6.90 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar), 7.23 (m, 2H, Ar), 7.36 (m, 3H, Ar), 7.93 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	217.2 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 193.3 (CO), 164.4 (CO), 164.1 (CO), 163.6, 134.3, 132.2 (Ar, 2C), 129.0 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.1 (Ar), 120.5, 113.8 (Ar, 2C), 94.7 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 81.1 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 75.4 (CH), 60.5 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.4 ( $\text{NCH}_2$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3034, 1934, 1745, 1734, 1684.
<b>EM-ES (m/z)</b>	378 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 377 ( $\text{M}^+$ , 7).

#### IV.3.4. Preparación de las $\alpha$ -alenonas sustituidas 76

Sobre una suspensión de In en polvo (6.0 mmol) y el correspondiente aldehído (1.0 mmol) en THF/ $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac., sat.) (1:5, 5 ml) a 0 °C se añadió el bromuro de propargilo sustituido correspondiente (3.0 mmol). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.) y el crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío. El  $\alpha$ -alenol así obtenido se purificó por cromatografía flash.

Sobre una disolución del alenol correspondiente (0.67 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (1.2 ml) se añadió otra disolución de peryodinano de Dess-Martin (0.81 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se diluyó la reacción con AcOEt (6 ml) y a la suspensión resultante se añadió NaOH 1M (2.3 ml). La mezcla se extrajo con AcOEt, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash.

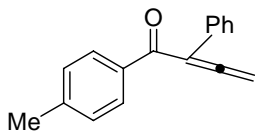
### Cetona $\alpha$ -alénica 76a



A partir de 138 mg (1.15 mmol) del aldehído **74a** se obtuvieron 117 mg (59%) del producto **76a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

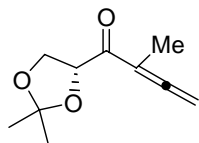
<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2.01 (t, 3H, $J = 2.9$ Hz, Me), 2.40 (s, 3H, Me), 5.02 (dd, 2H, $J = 5.9, 2.9$ Hz, =CHH), 7.20 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.70 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	217.1 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 193.4 (CO), 142.6, 135.4, 129.2 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 101.9, 78.1 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3027, 1942, 1685.
<b>EM-ES</b> (m/z)	173 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 172 ( $\text{M}^+$ , 3).

### Cetona $\alpha$ -alénica 76b



A partir de 102 mg (0.85 mmol) del aldehído **74a** se obtuvieron 108 mg (54%) del producto **76b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2.43 (s, 3H, Me), 5.35 (s, 2H, =CHH), 7.26 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.38 (m, 5H, Ar), 7.88 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	213.9 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 192.9 (CO), 143.9, 135.3, 132.8, 129.8 (Ar, 2C), 128.9 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 127.9 (Ar, 2C), 127.6 (Ar), 108.4, 81.2 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3030, 1940, 1680.
<b>EM-ES</b> (m/z)	235 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 234 ( $\text{M}^+$ , 9).

Cetona  $\alpha$ -alénica (+)-76c

A partir de 130 mg (1.0 mmol) del aldehído (–)-74b se obtuvieron 82 mg (45%) del producto (+)-76c como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +3.0$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-RMN}$   
( $\text{CDCl}_3$ )

1.42 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 1.83 (t, 3H,  $J = 3.0$  Hz, Me), 3.90 (dd, 1H,  $J = 8.4, 6.2$  Hz, OCHH), 4.26 (dd, 1H,  $J = 8.4, 7.6$  Hz, OCHH), 5.14 (m, 1H, OCH), 5.25 (m, 2H, =CHH).

$^{13}\text{C-RMN}$   
( $\text{CDCl}_3$ )

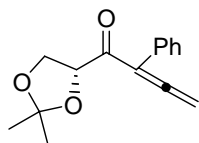
216.0 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 197.0 (CO), 111.1, 101.5, 79.5 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 77.4 (OCH), 67.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.7 ( $\text{CH}_3$ ), 13.1 ( $\text{CH}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3024, 1944, 1686.

EM-ES (m/z)

183 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 182 ( $\text{M}^+$ , 7).

Cetona  $\alpha$ -alénica (+)-76d

A partir de 130 mg (1.0 mmol) del aldehído (–)-74b se obtuvieron 132 mg (54%) del producto (+)-76d como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

$[\alpha]_D = +14.8$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-RMN}$   
( $\text{CDCl}_3$ )

1.46 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 3H, Me), 4.07 (dd, 1H,  $J = 8.5, 5.9$  Hz, OCHH), 4.33 (dd, 1H,  $J = 8.5, 7.5$  Hz, OCHH), 5.26 (dd, 1H,  $J = 7.6, 5.9$  Hz, OCH), 5.54 (d, 2H,  $J = 3.9$  Hz, =CHH), 7.38 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$   
( $\text{CDCl}_3$ )

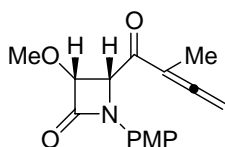
217.1 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 195.6 (CO), 130.9, 128.7 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 128.0 (Ar), 111.2, 108.0, 81.6 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 78.0 (OCH), 67.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.7 ( $\text{CH}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3022, 1942, 1683.

EM-ES (m/z)

245 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 244 ( $\text{M}^+$ , 9).

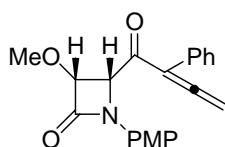
Cetona  $\alpha$ -alénica (+)-76e

A partir de 235 mg (1.0 mmol) del aldehído (+)-37a se obtuvieron 201 mg (70%) del producto (+)-76e como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +122.2$  (c 3.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.87 (t, 3H, <i>J</i> = 2.9 Hz, Me), 3.53 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.79 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz, H <sub>4</sub> ), 5.29 (dd, 2H, <i>J</i> = 5.4, 2.9 Hz, =CHH), 5.32 (d, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz, H <sub>3</sub> ), 6.82 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.20 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	216.5 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 193.3 (CO), 162.7 (CO), 156.5, 130.6, 118.5 (Ar, 2C), 114.3 (Ar, 2C), 102.8, 84.5 (OCH), 79.6 (C=CH <sub>2</sub> ), 62.0 (OCH), 59.3 (OCH <sub>3</sub> ), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 13.0 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (CHCl<sub>3</sub>)</b>	3024, 1931, 1742, 1684.
<b>EM-ES (m/z)</b>	288 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 287 (M <sup>+</sup> , 11).

### Cetona α-alénica (+)-76f

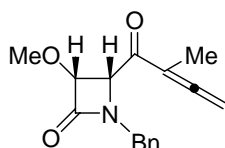


A partir de 235 mg (1.0 mmol) del aldehído (+)-**37a** se obtuvieron 223 mg (64%) del producto (+)-**76f** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

[α]<sub>D</sub> = +47.5 (*c* 1.7, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	3.57 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.88 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz, H <sub>4</sub> ), 5.46 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz, H <sub>3</sub> ), 5.64 (d, 2H, <i>J</i> = 4.6 Hz, =CHH), 6.84 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.26 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.41 (m, 5H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	217.6 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 191.9 (CO), 162.7 (CO), 156.5, 130.6, 128.7 (Ar, 2C), 128.4 (Ar, 2C), 128.2 (Ar), 128.1, 118.6 (Ar, 2C), 114.3 (Ar, 2C), 109.3, 84.8 (OCH), 81.6 (C=CH <sub>2</sub> ), 62.7 (OCH), 59.4 (OCH <sub>3</sub> ), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ).
<b>IR (CHCl<sub>3</sub>)</b>	3030, 1934, 1746, 1687.

### Cetona α-alénica (+)-76g



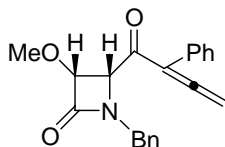
A partir de 219 mg (1.0 mmol) del aldehído (+)-**37b** se obtuvieron 163 mg (60%) del producto (+)-**76g** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (diclorometano/acetato de etilo 18:1).

[α]<sub>D</sub> = +55.4 (*c* 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.82 (t, 3H, <i>J</i> = 2.9 Hz, Me), 3.49 (s, 3H, OMe), 4.13 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz, NCHH), 4.65 (s ancho, 2H, H <sub>3</sub> +H <sub>4</sub> ), 4.93 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz, NCHH), 5.14 (m, 2H, =CHH), 7.17 (m, 2H, Ar), 7.30 (m, 3H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	216.5 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 194.7 (CO), 165.8 (CO), 134.8, 128.8 (Ar, 2C), 128.4 (Ar, 2C), 127.8 (Ar), 102.5, 85.5 (OCH), 79.5 (C=CH <sub>2</sub> ), 60.9 (OCH <sub>3</sub> ), 59.0 (OCH), 44.9 (NCH <sub>2</sub> ), 12.7 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (CHCl<sub>3</sub>)</b>	3028, 1933, 1744, 1682.

**EM-ES (m/z)** 272 ( $M^+ + 1$ , 100), 271 ( $M^+$ , 15).

### Cetona $\alpha$ -alénica (+)-76h

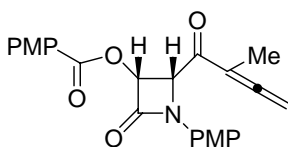


A partir de 219 mg (1.0 mmol) del aldehído (+)-37b se obtuvieron 157 mg (47%) del producto (+)-76h como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (diclorometano/acetato de etilo 18:1).

$[\alpha]_D = +15.7$  ( $c$  0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	3.54 (s, 3H, OMe), 4.21 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, NCHH), 4.76 (dd, 2H, $J = 7.9, 5.3$ Hz, H3+H4), 4.99 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, NCHH), 5.48 (s, 2H, =CHH), 7.30 (m, 10H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	218.1 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 193.4 (CO), 161.1 (CO), 157.9, 138.7, 134.8, 128.9 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 2C), 128.4 (Ar, 2C), 128.2 (Ar), 127.9 (Ar), 85.9 (OCH), 81.6 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 61.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.1 (OCH), 45.0 ( $\text{NCH}_2$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3022, 1929, 1743, 1679.
<b>EM-ES (m/z)</b>	334 ( $M^+ + 1$ , 100), 333 ( $M^+$ , 9).

### Cetona $\alpha$ -alénica (+)-76i

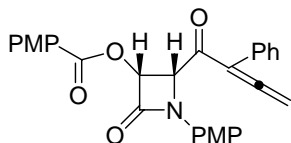


A partir de 178 mg (0.5 mmol) del aldehído (+)-37e se obtuvieron 130 mg (64%) del producto (+)-76i como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +125.9$  ( $c$  0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.47 (t, 3H, $J = 2.9$ Hz, Me), 3.60 (s, 3H, OMe), 3.67 (s, 3H, OMe), 5.15 (m, 2H, =CHH), 5.38 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, H4), 6.25 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, H3), 6.68 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz, Ar), 6.72 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz, Ar), 7.08 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.74 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	216.5 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 192.5 (CO), 164.3 (CO), 164.1 (CO), 160.5, 156.7, 132.1 (Ar, 2C), 130.4, 120.3, 118.6 (Ar, 2C), 114.4 (Ar, 2C), 113.8 (Ar, 2C), 102.5, 80.8 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 74.3 (OCH), 61.4 (OCH), 55.4 (2 $\text{OCH}_3$ ), 12.6 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3028, 1935, 1747, 1730, 1686.
<b>EM-ES (m/z)</b>	408 ( $M^+ + 1$ , 100), 407 ( $M^+$ , 7).

### Cetona $\alpha$ -alénica (+)-76j



A partir de 178 mg (0.5 mmol) del aldehído (+)-37e se obtuvieron 249 mg (53%) del producto (+)-76j como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (diclorometano/acetato de etilo 40:1).

$[\alpha]_D = +28.3$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### $^1\text{H}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

3.80 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 5.68 (s ancho, 2H, =CHH), 5.70 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, H4), 6.53 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, H3), 6.82 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 6.88 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.21 (m, 5H, Ar), 7.33 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.89 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

#### $^{13}\text{C}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

218.0 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 190.8 (CO), 164.6 (CO), 164.1 (CO), 159.5, 156.9, 132.3 (Ar, 2C), 130.4, 130.0, 128.6 (Ar, 2C), 128.2 (Ar), 128.0 (Ar, 2C), 120.2, 118.8 (Ar, 2C), 114.4 (Ar, 2C), 113.8 (Ar, 2C), 109.0, 82.8 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 74.6 (OCH), 62.2 (OCH), 55.5 (2 OCH<sub>3</sub>).

#### IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3033, 1937, 1745, 1732, 1685.

#### EM-ES (m/z)

470 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 469 ( $\text{M}^+$ , 11).

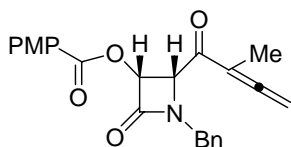
#### Análisis

Calculado: C, 71.63; H, 4.94; N, 2.98.

$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_6$

Encontrado: C, 71.49; H, 4.90; N, 3.02.

### Cetona $\alpha$ -alénica (+)-76k



A partir de 170 mg (0.50 mmol) del aldehído (–)-37c se obtuvieron 129 mg (66%) del producto (+)-76k como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +172.4$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### $^1\text{H}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

1.61 (t, 3H,  $J = 2.9$  Hz, Me), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.24 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz, NCHH), 4.87 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz, H4), 5.03 (d, 1H,  $J = 14.8$  Hz, NCHH), 5.14 (m, 2H, =CHH), 6.32 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz, H3), 6.90 (d, 2H,  $J = 9.1$  Hz, Ar), 7.29 (m, 5H, Ar), 7.90 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz, Ar).

#### $^{13}\text{C}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

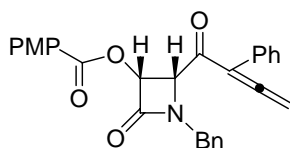
216.3 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 194.2 (CO), 164.2 (CO), 164.0 (CO), 163.8, 134.4, 132.0 (Ar, 2C), 128.9 (Ar, 2C), 128.4 (Ar, 2C), 128.0 (Ar), 120.5, 113.8 (Ar, 2C), 102.2, 80.6 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 75.4 (OCH), 60.3 (OCH), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 45.3 (NCH<sub>2</sub>), 12.5 (CH<sub>3</sub>).

#### IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3036, 1933, 1746, 1736, 1686.

#### EM-ES (m/z)

392 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 391 ( $\text{M}^+$ , 9).

Cetona  $\alpha$ -alénica (+)-**76l**

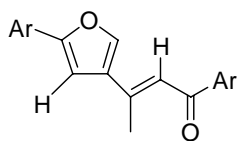
A partir de 170 mg (0.50 mmol) del aldehído (–)-**37c** se obtuvieron 116 mg (51%) del producto (+)-**76l** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +52.7$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	3.83 (s, 3H, OMe), 4.31 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, NCHH), 5.00 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H4), 5.08 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, NCHH), 5.47 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz, =CHH), 6.40 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H3), 6.82 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.29 (m, 10H, Ar), 7.88 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	217.6 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 192.5 (CO), 164.5 (CO), 164.0 (CO), 163.8, 134.4, 132.2 (Ar, 2C), 130.1, 129.0 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.2 (Ar, 2C), 128.0 (Ar), 127.9 (Ar), 120.3, 113.7 (Ar, 2C), 108.8, 82.5 (C=CH <sub>2</sub> ), 75.7 (OCH), 61.0 (OCH), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 45.4 (NCH <sub>2</sub> ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3038, 1935, 1748, 1738, 1688.
<b>EM-ES</b> (m/z)	454 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 453 ( $\text{M}^+$ , 11).

IV.3.5. Síntesis de los productos de dimerización **77** y cicloisomerización **78**

Sobre una suspensión de la correspondiente  $\alpha$ -alenoa **77** ó **78** (0.10 mmol) en acetonitrilo anhidro (1.0 ml), se añadieron sucesivamente  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$  (0.005 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Se añadió agua (0.5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash dando lugar al furano **78** y/o a la 3-furanil-2-butenona **77**.

3-Furanil-2-butenona **77a**

Ar = *p*-tolilo

A partir de 80 mg (0.50 mmol) de la  $\alpha$ -alenoa **75a** se obtuvieron 48 mg (60%) del producto **77a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 8:1).



<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	2.39 (s, 3H, Me), 2.43 (s, 3H, Me), 2.52 (d, 3H, <i>J</i> = 1.2 Hz, Me), 6.88 (s ancho, 1H, =CH), 7.19 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz, Ar), 7.26 (s ancho, 1H, <i>H</i> furano), 7.61 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz, Ar), 7.75 (s ancho, 1H, <i>H</i> furano), 7.91 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz, Ar), 8.04 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	191.4 (CO), 143.1, 141.6 (C=CH), 138.0, 133.4, 129.8, 129.7 (Ar, 2C), 129.5 (Ar, 2C), 129.2 (Ar, 2C), 128.4, 128.3 (Ar, 2C), 124.0 (CH furano), 119.2, 114.1, 101.6 (CH furano), 21.6 (CH <sub>3</sub> ), 21.3 (CH <sub>3</sub> ), 17.5 (CH <sub>3</sub> ).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	1670.

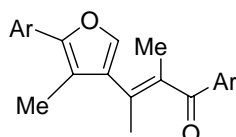
### Compuestos 3-furanil-2-butenona **77b** y furano **78a**

A partir de 97 mg (0.57 mmol) de la  $\alpha$ -alenona **76a** se obtuvieron después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 20:1), 65 mg (63%) del compuesto menos polar **78a** y 4.5 mg (6%) del compuesto más polar **77b**.

---

#### 3-Furanil-2-butenona **77b**

---



Ar = *p*-tolilo

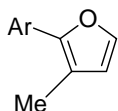
Aceite incoloro. Compuesto minoritario.

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1.81 (d, 3H, <i>J</i> = 1.5 Hz, Me), 1.87 (d, 3H, <i>J</i> = 1.5 Hz, Me), 2.26 (s, 3H, Me), 2.83 (d, 3H, <i>J</i> = 1.5 Hz, Me), 2.45 (s ancho, 3H, Me), 7.30 (s ancho, =CH, 1H), 7.45 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.56 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz, Ar), 7.86 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar), 7.91 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz, Ar).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	1668.
EM-ES ( <i>m/z</i> )	345 ( <i>M</i> <sup>+</sup> + 1, 100), 344 ( <i>M</i> <sup>+</sup> , 11).

---

#### Furano **78a**

---



Ar = *p*-tolilo

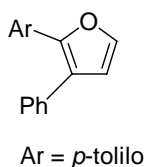
Aceite incoloro. Compuesto mayoritario.

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2.28 (s, 3H, Me), 2.39 (s, 3H, Me), 6.33 (m, 1H, <i>H</i> furano), 7.23 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.37 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, <i>H</i> furano), 7.53 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	140.3 (CH furano), 138.2, 136.5, 130.1, 129.2 (Ar, 2C), 125.3 (Ar, 2C), 115.5, 115.0 (CH furano), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 11.8 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>EM-ES (m/z)</b>	173 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 172 ( $\text{M}^+$ , 9).

---

**Furano 78b**


---



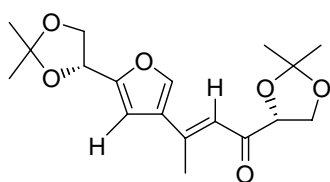
A partir de 75 mg (0.32 mmol) de la  $\alpha$ -alenona **76b** se obtuvieron 57 mg (76%) del producto **78b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 20:1).

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2.35 (s, 3H, Me), 6.56 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, <i>H</i> furano), 7.11 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.29 (m, 5H, Ar), 7.43 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.49 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, <i>H</i> furano).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	141.2 (CH furano), 138.7, 137.4, 137.1, 134.5, 129.1 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 2C), 127.0 (Ar), 126.3 (Ar, 2C), 121.6, 113.8 (CH furano), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>EM-ES (m/z)</b>	235 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 234 ( $\text{M}^+$ , 7).

---

**3-Furanil-2-butenona (+)-77c**


---



A partir de 20 mg (0.12 mmol) de la  $\alpha$ -alenona (+)-**75b** se obtuvieron 20 mg (100%) del producto (+)-**77c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

$[\alpha]_D = +7.9$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

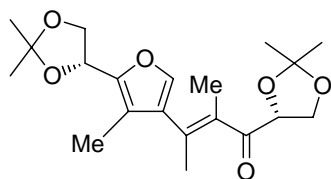
<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.44 (s, 3H, Me), 1.46 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 3H, Me), 2.46 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, Me), 4.09 (m, 2H, <i>OCHH</i> ), 4.25 (m, 2H, <i>OCHH</i> ), 4.52 (dd, 1H, $J = 7.4, 5.7$ Hz, <i>OCH</i> ), 5.09 (t, 1H, $J = 6.7$ Hz, <i>OCH</i> ), 6.60 (s, 1H, =CH), 6.81 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, <i>CH</i> furano), 7.71 (s ancho, 1H, <i>CH</i> furano).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	199.6 (CO), 154.0, 147.8, 143.3 (CH furano), 116.7 (CH furano), 110.9, 110.3, 106.1, 105.8 (C=CH), 80.8 ( <i>OCH</i> ), 71.1 ( <i>OCH</i> ), 67.9 ( <i>OCH</i> <sub>2</sub> ), 66.9 ( <i>OCH</i> <sub>2</sub> ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR (<math>\text{CHCl}_3</math>)</b>	1671.

**EM-ES (m/z)** 337 ( $M^+ + 1$ , 100), 336 ( $M^+$ , 15).

### Compuestos 3-furanil-2-butenona (–)-77d y furano (+)-78c

A partir de 80 mg (0.52 mmol) de la  $\alpha$ -alenona (+)-76c se obtuvieron, después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1), 28 mg (42%) del compuesto menos polar (+)-78c y 19 mg (20%) del compuesto más polar (–)-77d.

#### 3-Furanil-2-butenona (–)-77d



Aceite incoloro. Compuesto minoritario.

$[\alpha]_D = -4.7$  ( $c$  0.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-RMN}$**   
( $\text{CDCl}_3$ )

1.41 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 1.54 (s, 3H, Me), 1.80 (d, 3H,  $J = 1.7$  Hz, Me), 1.94 (d, 3H,  $J = 1.5$  Hz, Me), 1.97 (s, 3H, Me), 4.19 (m, 4H,  $\text{OCHH} + \text{OCHH}$ ), 4.77 (dd, 1H,  $J = 6.7, 5.7$  Hz, OCH), 5.12 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz, OCH), 7.21 (s, 1H, CH furano).

**$^{13}\text{C-RMN}$**   
( $\text{CDCl}_3$ )

207.0 (CO), 146.1, 138.4, 134.8 (CH furano), 131.7, 127.8, 118.8, 109.7, 109.6, 79.6 (OCH), 69.7 (OCH), 67.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 66.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ), 16.9 ( $\text{CH}_3$ ), 8.4 ( $\text{CH}_3$ ).

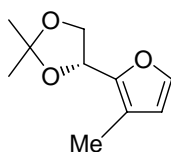
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )

1673.

**EM-ES (m/z)**

365 ( $M^+ + 1$ , 100), 364 ( $M^+$ , 9).

#### Furano (+)-78c



Aceite incoloro. Compuesto mayoritario.

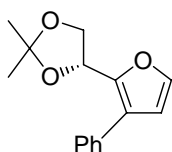
$[\alpha]_D = +1.0$  ( $c$  0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.46 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 2.08 (s, 3H, Me), 4.17 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, OCHH), 5.13 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, OCH), 6.21 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, $H$ furano), 7.33 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, $H$ furano).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	142.0 (CH furano), 119.5, 113.2 (CH furano), 111.3, 109.5, 69.5 (OCH), 67.2 (OCH <sub>2</sub> ), 26.3 (CH <sub>3</sub> ), 26.0 (CH <sub>3</sub> ), 9.7 (CH <sub>3</sub> ).
<b>EM-ES (m/z)</b>	129 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 128 ( $\text{M}^+$ , 5).

---

**Furano (+)-78d**


---



A partir de 80 mg (0.33 mmol) de la  $\alpha$ -alenona (+)-**76d** se obtuvieron 53 mg (66%) del producto (+)-**78d** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

$[\alpha]_D = +8.5$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.47 (s, 3H, Me), 1.57 (s, 3H, Me), 4.24 (m, 2H, OCHH), 5.20 (dd, 1H, $J = 7.4, 7.0$ Hz, OCH), 6.54 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, $H$ furano), 7.43 (m, 5H, Ar), 7.47 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, $H$ furano).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	142.6 (CH furano), 132.8, 129.6, 128.7 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 127.3 (Ar), 113.2, 111.7 (CH furano), 109.8, 69.8 (OCH), 67.1 (OCH <sub>2</sub> ), 26.3 (CH <sub>3</sub> ), 26.0 (CH <sub>3</sub> ).

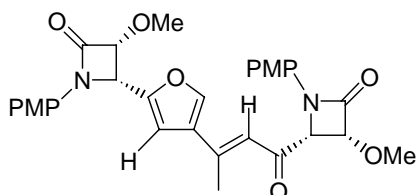
**Compuestos 3-furanil-2-butenona (+)-77e y furano (+)-78e**

A partir de 50 mg (0.18 mmol) de la  $\alpha$ -alenona (+)-**75c** se obtuvieron, después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1), 8 mg (16%) del compuesto menos polar (+)-**78e** y 29 mg (60%) del compuesto más polar (+)-**77e**.

---

**3-Furanil-2-butenona (+)-77e**


---



Aceite incoloro. Compuesto mayoritario.

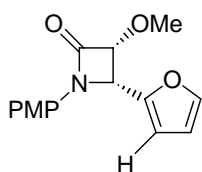
$[\alpha]_D = +54.4$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2.47 (d, 3H, <i>J</i> = 1.2 Hz, Me), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.53 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.71 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz, H4'), 4.84 (d, 1H, <i>J</i> = 4.6 Hz, H4), 4.88 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz, H3'), 5.18 (d, 1H, <i>J</i> = 4.9 Hz, H3), 6.51 (d, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, =CH), 6.53 (s ancho, 1H, <i>H</i> furano), 6.84 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 6.86 (d, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz, Ar), 7.27 (d, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz, Ar), 7.29 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.71 (d, 1H, <i>J</i> = 0.7 Hz, <i>H</i> furano).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	194.6 (CO), 163.2 (CO), 163.1 (CO), 156.7, 156.6, 150.0, 147.9, 143.9 (CH furano), 130.5, 130.3, 118.5 (Ar, 2C), 118.4 (Ar, 2C), 118.0 (CH furano), 114.6 (Ar, 2C), 114.5 (Ar, 2C), 107.8 (C=CH), 84.8 (CH), 84.6 (CH), 65.1 (CH), 59.4 (OCH <sub>3</sub> ), 59.0 (OCH <sub>3</sub> ), 55.6 (OCH <sub>3</sub> ), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 55.2 (CH), 17.5(CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1757, 1685.
<b>EM-ES (m/z)</b>	547 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 546 (M <sup>+</sup> , 25).

---

**Furano (+)-78e**


---



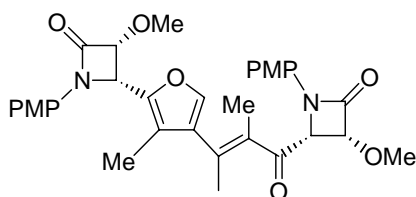
Aceite incoloro. Compuesto minoritario.

$[\alpha]_D = +101.7$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	3.36 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.84 (d, 1H, <i>J</i> = 4.6 Hz, H4), 5.24 (d, 1H, <i>J</i> = 4.6 Hz, H3), 6.42 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz, <i>H</i> furano), 6.47 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.9, 0.5 Hz, <i>H</i> furano), 6.82 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.31 (d, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz, Ar), 7.48 (t, 1H, <i>J</i> = 1.0 Hz, <i>H</i> furano).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	167.3 (CO), 156.5, 143.2 (CH furano), 134.0, 124.8, 114.3 (Ar, 2C), 118.6 (Ar, 2C), 110.9 (CH furano), 110.3 (CH furano), 84.8 (CH), 58.8 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1745.
<b>EM-ES (m/z)</b>	274 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 273 (M <sup>+</sup> , 7).

**Compuestos 3-furanil-2-butenona (+)-77f y furano (+)-78f**

A partir de 50 mg (0.17 mmol) de la α-alenona (+)-76e se obtuvieron, después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1), 23 mg (45%) del compuesto menos polar (+)-78f y 4 mg (7%) del compuesto más polar (+)-77f.

**3-Furanil-2-butenona (+)-77f**

Aceite incoloro. Compuesto minoritario.

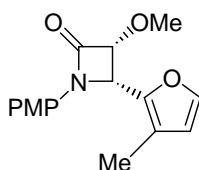
 $[\alpha]_D = +109.6$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

1.85 (s, 3H, Me), 1.86 (s, 3H, Me), 2.05 (s, 3H, Me), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.59 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.86 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H<sub>4</sub>), 4.88 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz, H<sub>4'</sub>), 5.08 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, H<sub>3'</sub>), 5.23 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H<sub>3</sub>), 6.79 (s, 1H,  $H$  furano), 6.83 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 6.86 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.20 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.26 (d, 2H,  $J = 9.3$  Hz, Ar).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

1748, 1674.

EM-ES (m/z)

575 ( $M^+ + 1$ , 100), 574 ( $M^+$ , 11).**Furano (+)-78f**

Aceite incoloro. Compuesto mayoritario.

 $[\alpha]_D = +447.7$  ( $c$  0.7,  $\text{CHCl}_3$ ). **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

2.05 (s, 3H, Me), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.84 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H<sub>4</sub>), 5.22 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H<sub>3</sub>), 6.25 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz,  $H$  furano), 6.81 (d, 2H,  $J = 9.3$  Hz, Ar), 7.25 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.37 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz,  $H$  furano).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

163.4 (CO), 156.4, 142.4 (CH furano), 142.0, 130.8, 120.5, 118.3 (Ar, 2C), 114.4 (Ar, 2C), 113.9 (CH furano), 85.1 (CH), 58.6 (CH), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 54.9 (OCH<sub>3</sub>), 9.8 (CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

1743.

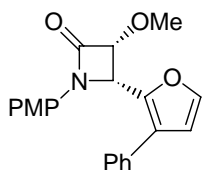
EM-ES (m/z)

288 ( $M^+ + 1$ , 100), 287 ( $M^+$ , 11).

---

**Furano (+)-78g**


---



A partir de 50 mg (0.14 mmol) de la  $\alpha$ -alenona (+)-**76** se obtuvieron 40 mg (81%) del producto (+)-**78g** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +11.3$  (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

3.46 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 4.93 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H4), 5.37 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H3), 6.59 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz,  $H$  furano), 6.76 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.14 (d, 2H,  $J = 9.3$  Hz, Ar), 7.42 (m, 5H, Ar), 7.49 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz,  $H$  furano).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

163.4 (CO), 156.4, 143.4 (CH furano), 142.5, 132.6, 130.8, 128.8 (Ar, 2C), 128.1 (Ar, 2C), 127.5 (Ar), 127.0, 118.4 (Ar, 2C), 114.3 (Ar, 2C), 111.9 (CH furano), 85.5 (CH), 58.9 (CH), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 54.5 (OCH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

1746.

EM-ES (m/z)

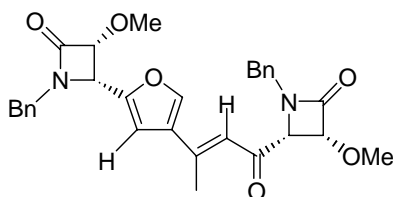
350 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 349 ( $\text{M}^+$ , 7).
**Compuestos 3-furanil-2-butenona (+)-77g y furano (+)-78h**

A partir de 64 mg (0.26 mmol) de la  $\alpha$ -alenona (+)-**75d** se obtuvieron, después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1), 6 mg (9%) del compuesto menos polar (+)-**78h** y 48 mg (70%) del compuesto más polar (+)-**77g**.

---

**3-Furanil-2-butenona (+)-77g**


---



Aceite incoloro. Compuesto mayoritario.

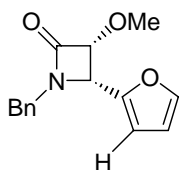
$[\alpha]_D = +381.4$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2.44 (d, 3H, $J = 0.7$ Hz, Me), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.50 (s, 3H, OMe), 4.03 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.19 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, H4), 4.27 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.63 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, H4'), 4.65 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.72 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H3'), 4.78 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H3), 4.88 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 6.28 (s ancho, 1H, $=\text{CH}$ ), 6.41 (s ancho, 1H, $H$ furano), 7.25 (m, 10H, Ar), 7.67 (s ancho, 1H, $H$ furano).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	195.1 (CO), 166.3 (CO), 166.2 (CO), 150.3, 146.8, 143.8 (CH furano), 134.8, 134.7, 129.3, 128.9 (Ar, 2C), 128.8 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.1 (Ar), 127.9 (Ar), 118.4 (CH furano), 107.6 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 85.8 (CH), 85.4 (CH), 64.4 (CH), 59.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.8 (CH), 45.4 ( $\text{NCH}_2$ ), 44.6 ( $\text{NCH}_2$ ), 17.3 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	1746, 1671.
<b>EM-ES (m/z)</b>	515 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 514 ( $\text{M}^+$ , 15).

---

**Furano (+)-78h**


---



Aceite incoloro. Compuesto minoritario.

$[\alpha]_D = +31.3$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

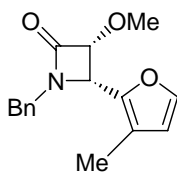
<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	3.49 (s, 3H, OMe), 4.11 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H4), 4.18 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.72 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H3), 4.91 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 6.12 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, $H$ furano), 7.26 (m, 7H, Ar+2H furano).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	166.0 (CO), 142.5 (CH furano), 142.0 (CH furano), 141.8, 134.4 (Ar), 128.9 (Ar, 2C), 128.6 (Ar), 128.1 (Ar), 120.5, 113.2 (CH furano), 85.6 (CH), 77.1 (CH), 59.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.3 ( $\text{NCH}_2$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	1747.
<b>EM-ES (m/z)</b>	258 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 257 ( $\text{M}^+$ , 5).



---

**Furano (+)-78i**


---



A partir de 75 mg (0.29 mmol) de la  $\alpha$ -alenona (+)-**76g** se obtuvieron 49 mg (65%) del producto (+)-**78i** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = +136.6$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

1.95 (s, 3H, Me), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.86 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.62 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H4), 4.69 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H3), 4.76 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 6.23 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $H$  furano), 7.13 (m, 2H, Ar), 7.30 (m, 3H, Ar), 7.37 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz,  $H$  furano).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

166.5 (CO), 142.5 (CH furano), 142.3, 134.8, 128.7 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 127.8 (Ar), 120.6, 113.5 (CH furano), 85.9 (CH), 58.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.5 (CH), 44.5 ( $\text{NCH}_2$ ), 9.7 ( $\text{CH}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

1745.

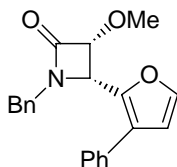
EM-ES (m/z)

272 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 271 ( $\text{M}^+$ , 9).

---

**Furano (+)-78j**


---



A partir de 46 mg (0.14 mmol) de la  $\alpha$ -alenona (+)-**76h** se obtuvieron 37 mg (81%) del producto (+)-**78j** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +52.5$  (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

3.35 (s, 3H, OMe), 3.89 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.70 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.75 (d, 1H,  $J = 4.1$  Hz, H4), 4.79 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H3), 6.53 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz,  $H$  furano), 7.22 (m, 10H, Ar), 7.51 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz,  $H$  furano).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

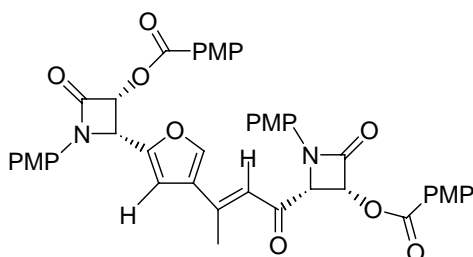
167.4 (CO), 143.2 (CH furano), 139.0, 132.6, 130.7, 129.0, 128.8 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.1 (Ar, 2C), 127.8 (Ar), 127.2 (Ar), 111.9 (CH furano), 86.3 (CH), 58.7 (CH), 53.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 44.7 ( $\text{NCH}_2$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

1743.

EM-ES (m/z)

334 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 333 ( $\text{M}^+$ , 11).

**3-Furanil-2-butenona (-)-77h**

A partir de 68 mg (0.17 mmol) de la  $\alpha$ -alenona (+)-**75e** se obtuvieron 42 mg (64%) del producto (-)-**77h** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = -290.0$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

1.58 (s, 3H, Me), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 5.21 (s ancho, 1H, =CH), 5.41 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, H4'), 5.43 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H4), 6.21 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz, H3'), 6.28 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz, H3), 6.46 (s ancho, 1H, H furano), 6.63 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 6.72 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 6.87 (m, 4H, Ar), 7.32 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 7.45 (s ancho, 1H, H furano), 7.54 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 7.65 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.97 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

195.6 (CO), 164.8 (CO), 164.7 (CO), 164.5 (CO), 164.1 (CO), 157.0, 156.9, 153.7, 144.7 (CH furano), 133.1, 132.4, 131.8 (Ar, 2C), 130.0 (Ar, 2C), 129.9 (Ar, 2C), 120.0, 118.7, 118.3, 117.3, 114.2, 122.8 (Ar, 2C), 118.6 (Ar, 2C), 118.5 (Ar, 2C), 114.7 (Ar, 2C), 114.6 (Ar, 2C), 114.0 (CH furano), 77.6 (CH), 76.9 (CH), 63.9 (CH), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.2 (CH), 23.0 ( $\text{CH}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

1766, 1720, 1672.

EM-ES (m/z)

787 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 786 ( $\text{M}^+$ , 25).

**Análisis**

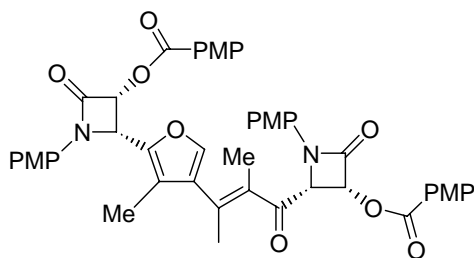
Calculado: C, 67.17; H, 4.87; N, 3.56.

$\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{12}$

Encontrado: C, 67.30; H, 4.83; N, 3.59.

**Compuestos 3-furanil-2-butenona (+)-77i y furano (+)-78k**

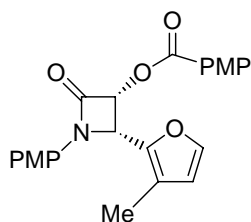
A partir de 40 mg (0.098 mmol) de la  $\alpha$ -alenona (+)-**76i** se obtuvieron, después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1), 20 mg (50%) del compuesto menos polar (+)-**78k** y 13 mg (32%) del compuesto más polar (+)-**77i**.

**3-Furanil-2-butenona (+)-77i**

Aceite incoloro. Compuesto minoritario,

$[\alpha]_D = +86.5$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

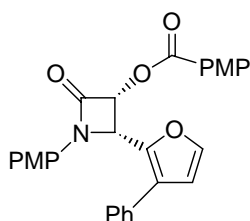
<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.45 (d, 3H, $J = 1.7$ Hz, Me), 1.64 (s, 3H, Me), 1.71 (d, 3H, $J = 1.5$ Hz, Me), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 5.28 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz, H4), 5.39 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, H4'), 6.11 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H3'), 6.39 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, H3), 6.71 (s ancho, 1H, $H$ furano), 6.86 (m, 8H, Ar), 7.27 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.28 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.81 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.92 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	195.0 (CO), 164.3 (CO), 164.0 (CO), 161.3 (CO), 161.2 (CO), 156.8, 142.2, 140.5, 132.3, 131.9 (Ar, 2C), 131.8, 130.5 (Ar, 2C), 130.3 (Ar, 2C), 129.1 (Ar, 2C), 121.0, 120.4, 119.7, 118.8 (Ar, 2C), 118.4, 114.6 (Ar, 2C), 114.5 (Ar, 2C), 114.4, 113.9 (Ar, 2C), 113.7 (Ar, 2C), 113.6 (CH furano), 76.5 (CH), 67.4 (CH), 62.7 (CH), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.9 (CH), 23.4 ( $\text{CH}_3$ ), 23.3 ( $\text{CH}_3$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	1746, 1731, 1670.
<b>EM-ES (m/z)</b>	815 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 814 ( $\text{M}^+$ , 17).
<b>Análisis</b>	Calculado: C, 67.80; H, 5.20; N, 3.44.
$\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{12}$	Encontrado: C, 67.94; H, 5.15; N, 3.40.

**Furano (+)-78k**

Aceite incoloro. Compuesto mayoritario.

$[\alpha]_D = +161.7$  ( $c$  0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2.05 (s, 3H, Me), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 5.45 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, H4), 6.08 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, $H$ furano), 6.18 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H3), 6.84 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 6.86 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar), 7.24 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, $H$ furano), 7.29 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.87 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	164.7 (CO), 163.8 (CO), 161.5, 156.7, 142.7 (CH furano), 141.1, 132.0 (Ar, 2C), 130.7, 121.1, 120.7, 118.5 (Ar, 2C), 114.5 (Ar, 2C), 113.6 (Ar, 2C), 113.5 (CH furano), 76.6 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.6 (CH), 9.7 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	1745, 1732.
<b>EM-ES (m/z)</b>	408 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 407 ( $\text{M}^+$ , 19).
<b>Análisis</b>	Calculado: C, 67.80; H, 5.20; N, 3.44.
$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_6$	Encontrado: C, 67.78; H, 5.15; N, 3.47.

**Furano (+)-78l**

A partir de 55 mg (0.12 mmol) de la  $\alpha$ -alenona (+)-**76j** se obtuvieron 40 mg (72%) del producto (+)-**78l** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = +109.7$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

3.75 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 5.58 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H4), 6.34 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H3), 6.45 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz, H furano), 6.78 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 6.86 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.17 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.38 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz, H furano), 7.47 (m, 5H, Ar), 7.91 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

164.8 (CO), 163.9 (CO), 161.4 (CO), 156.6, 155.4, 143.4 (CH furano), 141.5, 139.9, 132.1 (Ar, 2C), 130.6, 128.9 (Ar, 2C), 128.4 (Ar, 2C), 128.3, 127.7 (Ar), 118.5 (Ar, 2C), 114.4 (Ar, 2C), 113.6 (Ar, 2C), 111.9 (CH furano), 76.7 (CH), 55.4 ( $2\text{OCH}_3$ ), 54.4 (CH).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )

1747, 1734.

**EM-ES (m/z)**

470 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 469 ( $\text{M}^+$ , 11).

**Análisis**

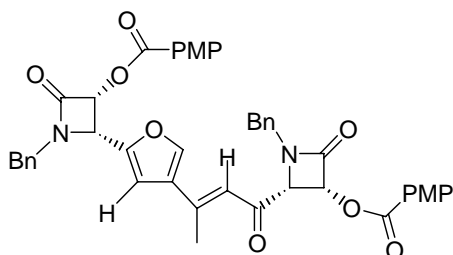
Calculado: C, 71.63; H, 4.94; N, 2.98.

$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_6$

Encontrado: C, 71.76; H, 4.90; N, 2.90.

**Compuestos 3-furanil-2-butenona (+)-77j y furano (+)-78m**

A partir de 60 mg (0.16 mmol) de la  $\alpha$ -alenona (+)-**75f** se obtuvieron, después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1), 6 mg (10%) del compuesto menos polar (+)-**78m** y 44 mg (72%) del compuesto más polar (+)-**77j**.

**3-Furanil-2-butenona (+)-77j**

Aceite incoloro. Compuesto mayoritario,

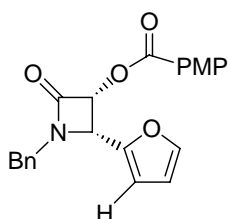
$[\alpha]_D = +26.7$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2.06 (s, 3H, Me), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.07 (d, 1H, <i>J</i> = 14.6 Hz, NCHH), 4.32 (d, 1H, <i>J</i> = 14.6 Hz, NCHH), 4.39 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, H4), 4.81 (d, 1H, <i>J</i> = 14.6 Hz, NCHH), 4.83 (d, 1H, <i>J</i> = 4.6 Hz, H4'), 5.02 (d, 1H, <i>J</i> = 14.6 Hz, NCHH), 6.08 (d, 1H, <i>J</i> = 4.6 Hz, H3'), 6.10 (s ancho, 1H, =CH), 6.17 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, H3), 6.35 (s ancho, 1H, <i>H</i> furano), 6.75 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 6.79 (d, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz, Ar), 7.28 (m, 11H, 1Ar+ <i>H</i> furano), 7.76 (d, 4H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	193.6 (CO), 164.9 (CO), 164.5 (CO), 164.4, 164.0, 163.9 (CO), 163.6 (CO), 149.3, 147.4, 143.8, 134.3 (Ar, 2C), 132.0 (Ar, 2C), 131.9 (Ar, 2C), 129.5, 128.9 (Ar, 4C), 128.8 (Ar), 128.6 (Ar, 4C), 128.5 (Ar), 128.4, 128.1 (Ar), 120.4, 118.4, 113.6 (Ar, 2C), 108.4 (CH furano), 75.7 (CH), 75.6 (CH), 63.6 (CH), 55.4 (2OMe), 54.7 (CH), 45.6 (NCH <sub>2</sub> ), 45.0 (NCH <sub>2</sub> ), 17.1 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1743, 1728, 1670.
<b>EM-ES (m/z)</b>	755 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 754 (M <sup>+</sup> , 17).

---

**Furano (+)-78m**


---

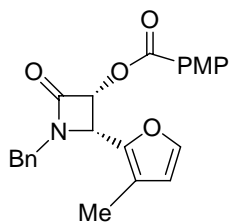


Aceite incoloro. Compuesto minoritario.

$[\alpha]_D = +112.0$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	3.84 (s, 3H, OMe), 4.03 (d, 1H, <i>J</i> = 15.1 Hz, NCHH), 4.83 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz, NCHH), 4.90 (d, 1H, <i>J</i> = 4.4 Hz, H4), 6.07 (d, 1H, <i>J</i> = 4.6 Hz, H3), 6.26 (m, 1H, <i>H</i> furano), 6.32 (m, 1H, <i>H</i> furano), 6.85 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz, Ar), 7.26 (m, 5H, Ar), 7.31 (m, 1H, <i>H</i> furano), 7.85 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	165.4 (CO), 164.7 (CO), 143.4 (CH furano), 141.8, 134.5, 132.3, 132.0 (Ar, 2C), 128.9 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.0 (Ar), 113.6 (Ar, 2C), 110.8 (CH furano), 110.6 (CH furano), 77.1 (CH), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 54.9 (OCH <sub>3</sub> ), 44.9 (NCH <sub>2</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1747, 1730.
<b>EM-ES (m/z)</b>	378 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 377 (M <sup>+</sup> , 11).

## Furano (+)-78n



A partir de 40 mg (0.098 mmol) de la  $\alpha$ -alenoa (+)-**76k** se obtuvieron 32 mg (81%) del producto (+)-**78n** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = +129.7$  (c 1.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

1.88 (s, 3H, Me), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.96 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.84 (d, 1H,  $J = 14.4$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.87 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H4), 6.03 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H3), 6.07 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz,  $H$  furano), 6.85 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.25 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz,  $H$  furano), 7.26 (m, 5H, Ar), 7.86 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

164.6 (CO), 163.7 (CO), 161.5, 156.7, 142.6 (CH furano), 140.5, 134.4, 128.8 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.0 (Ar, 2C), 121.4, 120.8, 113.6 (Ar, 2C), 113.4 (CH furano), 77.4 (CH), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.4 ( $\text{OCH}$ ), 45.0 ( $\text{NCH}_2$ ), 9.52 ( $\text{CH}_3$ ).

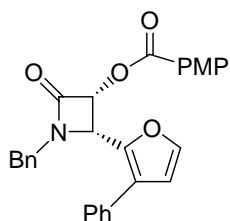
IR ( $\text{CHCl}_3$ )

1762, 1718.

EM-ES (m/z)

392 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 391 ( $\text{M}^+$ , 9).

## Furano (+)-78o



A partir de 55 mg (0.12 mmol) de la  $\alpha$ -alenoa (+)-**76l** se obtuvieron 32 mg (58%) del producto (+)-**78o** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = +158.8$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

3.84 (s, 3H, OMe), 4.01 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{NCHH}$ ); 4.74 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 5.02 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H4), 6.15 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H3), 6.40 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz,  $H$  furano), 6.85 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 7.08 (m, 2H, Ar), 7.27 (m, 8H, Ar), 7.37 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $H$  furano), 7.88 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

165.0 (CO), 163.8 (CO), 157.8, 143.2 (CH furano), 141.9, 134.3, 132.2, 132.1 (Ar, 2C), 129.0, 128.8 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.2 (Ar, 2C), 127.9 (Ar, 2C), 127.4 (Ar), 120.8, 113.6 (CH furano), 111.9 (Ar), 77.4 (CH), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.7 (CH), 45.2 ( $\text{NCH}_2$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

1746 1734.

EM-ES (m/z)

454 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 453 ( $\text{M}^+$ , 7).



## **CAPÍTULO V**

### **REACCIONES REGIOCONTROLADAS DE OXICICLACIÓN DE $\beta$ - Y $\gamma$ -ALENOLES**





## V. REACCIONES REGIOCONTROLADAS DE OXICLACIÓN DE $\beta$ - Y $\gamma$ -ALENOLES

### V.1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

#### V.1.1. Reacciones de ox ciclación de alcoholes $\gamma$ -alénicos $\beta$ -lactámicos catalizadas por metales

Los tetrahidrofuranos, dihidropiranos y oxepanos son unidades estructurales básicas presentes en un gran número de productos biológicamente activos así como en moléculas funcionales, y su síntesis estereocontrolada constituye una importante área de investigación.<sup>201</sup>

Continuando con nuestro interés por la química de alenos y de  $\beta$ -lactamas, en este Capítulo describiremos reacciones de ox ciclación de  $\gamma$ -aleno les, de forma que, bien por la elección del catalizador (Au, Ag, Pt, Pd y La), bien por la sustitución en el sustrato de partida, podemos modular la síntesis hacia la formación de tetrahidrofuranos, oxepanos o dihidropiranos fusionados al núcleo  $\beta$ -lactámico. Además, se han estudiado teóricamente, en base a los resultados experimentales obtenidos, los mecanismos de las diferentes reacciones de cicloeterificación catalizadas por metales.

---

<sup>201</sup> a) Larrosa, I.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683. b) Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261. c) Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2405. d) Snyder, N. L.; Haines, H. M.; Peczu h, M. W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9301. e) Hou, X.-L.; Yang, Z.; Yeung, K.-S.; Wong, H. N. C. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Gribble, G. W.; Joule, J. A., Eds., Elsevier: Oxford, 2005, Vol. 17, pp 142–171. f) Hou, X.-L.; Yang, Z.; Yeung, K.-S.; Wong, H. N. C. *Progress in Heterocyclic*, Gribble, G. W.; Joule, J. A., Eds., Elsevier: Oxford, 2004, Vol. 16, pp 156–197. g) *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*, Eicher, T.; Hauptmann, J. S., Eds., Wiley-VCH: Weinheim, 2003. h) Special issue: *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1779-2040. i) Rousseau, G.; Homs i, F. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 453. j) Heaney, H.; Ahn, J. S. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Bird, C. W., Ed., Elsevier, 1995, Vol. 2, Ch. 2.06, pp 297-350. k) U. Koert, *Synthesis* **1995**, 115. l) Harmange, J.-C.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1711. m) Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 217. n) Merrit, A. T.; Ley, S. V. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 243. o) Dean, F. M. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R., Ed., Academic: New York, 1982, Vol. 30, pp 167-238.

### V.1.1.1. Preparación de los precursores de ciclación, $\gamma$ -alenoles $\beta$ -lactámicos

Los precursores para la formación de los oxaciclos de cinco, seis y siete miembros fusionados al anillo  $\beta$ -lactámico, los  $\gamma$ -alenoles **87a–g**, se prepararon en varias etapas partiendo de los correspondientes carbaldehídos **37**. En primer lugar, a través de reacciones regiocontroladas de alenilación sobre los carbaldehídos correspondientes, en condiciones de tipo Barbier promovidas por indio en medio acuoso, se obtuvieron los  $\alpha$ -alenoles **84a–g** con buenos rendimientos (Tabla V.1).<sup>202</sup>

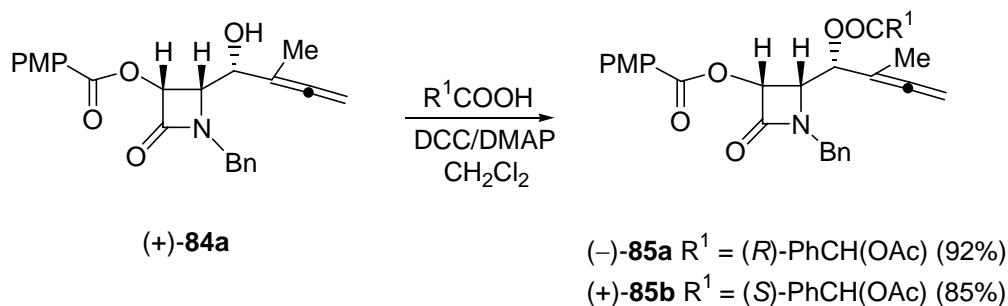
**Tabla V.1.** Preparación de los alcoholes  $\alpha$ -alénicos **84**

Aldehído	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Producto	Rto (%)
(–)- <b>37c</b>	Bn	PMPCO	Me	(+)- <b>84a</b>	68
(–)- <b>37f</b>	alilo	PMPCO	Me	(–)- <b>84b</b>	61
(+)- <b>37g</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	PMPCO	Me	(+)- <b>84c</b>	65
(+)- <b>37h</b>	Bn	MOM	Me	(+)- <b>84d</b>	63
(–)- <b>37c</b>	Bn	PMPCO	Ph	(+)- <b>84e</b>	74
(+)- <b>37g</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	PMPCO	Ph	(+)- <b>84f</b>	55
(+)- <b>37h</b>	Bn	MOM	Ph	(+)- <b>84g</b>	60

La configuración absoluta del nuevo centro estereogénico formado en los alenos enantiopuros **84**, se determinó por reacción del alcohol **84a** con los ácidos (*R*)- y (*S*)-acetilmandélicos proporcionando los correspondientes mandelatos **85a** y **85b** (Esquema V.1), los cuales han permitido asignar la configuración del centro estereogénico carbinólico de dicho compuesto por comparación de los desplazamientos químicos en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN de los acetilmandelatos

<sup>202</sup> a) Véase referencia 171a. b) Véase referencia 5a.

**85a** y **85b**. Se asume que dicha configuración es la misma en los restantes  $\alpha$ -alenoles  $\beta$ -lactámicos enantiopuros de estructura comparable.



### Esquema V.1

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del (*R*)-*O*-acetilmandelato **85a**, tanto las señales de los protones  $\beta$ -lactámicos H3 y H4 como las del resto bencilo unido al átomo de nitrógeno están apantalladas con respecto a las mismas señales en el (*S*)-*O*-acetilmandelato **85b**, por efecto del grupo fenilo (Figura V.1). Sin embargo, en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del (*S*)-*O*-acetilmandelato **85b** las señales que están apantalladas por efecto del grupo fenilo son las de los protones correspondientes a la agrupación alénica. Estos resultados espectroscópicos concuerdan con una configuración *R* del nuevo centro carbinólico.

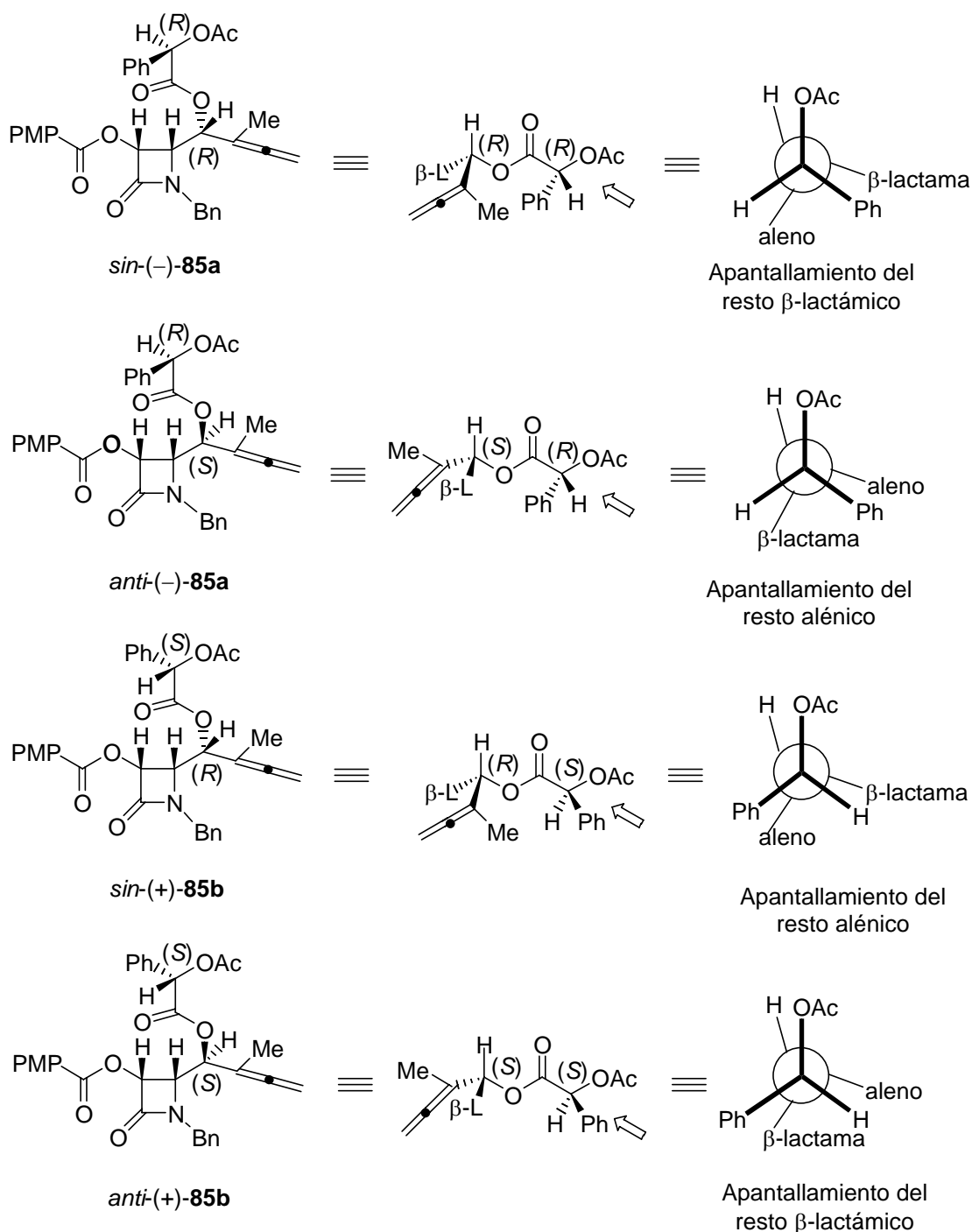
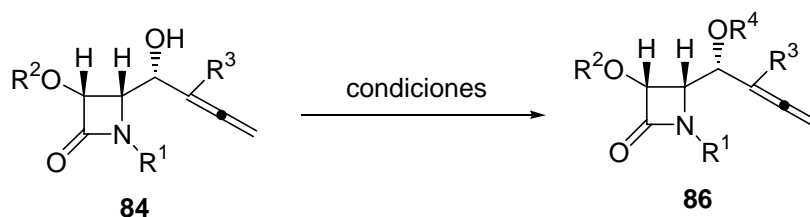


Figura V.1

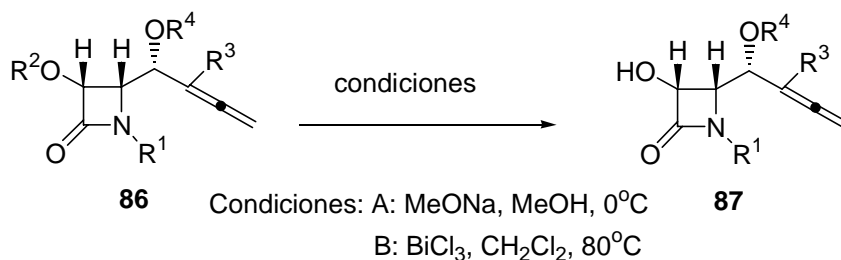
A continuación, los  $\alpha$ -alenoles **84** se protegieron como éteres (metoximetilo ó *t*-butildimetilsililo) o ésteres (acetato ó benzoato) **86a–j** (Tabla V.2). Como consecuencia del impedimento estérico los  $\alpha$ -alenoles **84e–g** no se pudieron proteger como *t*-butildimetilsililéteres.

**Tabla V.2.** Protección de los alcoholes  $\alpha$ -alénicos **84**condiciones: A: TBSTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a.B: MOMCl, base de Hünig, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflujoC: PCOCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflujo

Alenol	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Producto	Rto (%) <sup>a</sup>
(+)- <b>84a</b>	Bn	PMPCO	Me	TBS	(-)- <b>86a</b>	70 <sup>A</sup>
(+)- <b>84a</b>	Bn	PMPCO	Me	MOM	(-)- <b>86b</b>	79 <sup>B</sup>
(-)- <b>84b</b>	alilo	PMPCO	Me	TBS	(-)- <b>86c</b>	71 <sup>A</sup>
(+)- <b>84c</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	PMPCO	Me	MOM	(-)- <b>86d</b>	61 <sup>B</sup>
(+)- <b>84d</b>	Bn	MOM	Me	COPMP	(-)- <b>86e</b>	60 <sup>C</sup>
(+)- <b>84d</b>	Bn	MOM	Me	COPBrP	(-)- <b>86f</b>	60 <sup>C</sup>
(+)- <b>84e</b>	Bn	PMPCO	Ph	MOM	(+)- <b>86g</b>	77 <sup>B</sup>
(+)- <b>84f</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	PMPCO	Ph	MOM	(+)- <b>86h</b>	56 <sup>B</sup>
(+)- <b>84g</b>	Bn	MOM	Ph	COPMP	(+)- <b>86i</b>	77 <sup>C</sup>
(+)- <b>84g</b>	Bn	MOM	Ph	COCH <sub>3</sub>	(+)- <b>86j</b>	71 <sup>C</sup>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción utilizadas. PBrP= *p*-bromofenilo.

La última etapa sintética que conduce a la formación de los  $\gamma$ -alenoles precursores de la ciclación es la desprotección selectiva del grupo hidroxilo de la posición C3 del anillo  $\beta$ -lactámico protegido en forma de éter o éster. Para ello se utilizaron protocolos bien establecidos, obteniéndose los  $\gamma$ -alenoles **87a–g** con buenos rendimientos (Tabla V.3).

**Tabla V.3.** Desprotección de los éteres o ésteres alénicos **86**

$\gamma$ -alenol protegido	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	$\gamma$ -alenol	Rto (%) <sup>a</sup>
(-)- <b>86a</b>	Bn	PMPCO	Me	TBS	(-)- <b>87a</b>	100 <sup>A</sup>
(-)- <b>86b</b>	Bn	PMPCO	Me	MOM	(-)- <b>87b</b>	100 <sup>A</sup>
(-)- <b>86c</b>	alilo	PMPCO	Me	TBS	(+)- <b>87c</b>	100 <sup>A</sup>
(-)- <b>86d</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	PMPCO	Me	MOM	(-)- <b>87d</b>	100 <sup>A</sup>
(+)- <b>86g</b>	Bn	PMPCO	Ph	MOM	(+)- <b>87e</b>	100 <sup>A</sup>
(+)- <b>86h</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	PMPCO	Ph	MOM	(+)- <b>87f</b>	100 <sup>A</sup>
(+)- <b>86i</b>	Bn	MOM	Ph	COPMP	(+)- <b>87g</b>	60 <sup>B</sup>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción utilizadas

#### V.1.1.2. Reacciones de oxidación de $\gamma$ -alenoles $\beta$ -lactámicos

Nuestro estudio comenzó con la elección del  $\gamma$ -alenol **87a** como sustrato modelo para ensayar diferentes catalizadores que condujeran a una hidroalcoxilación regioselectiva. Se ensayaron los siguientes catalizadores: [PtCl<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)]<sub>2</sub>, AgNO<sub>3</sub>, AuCl y AuCl<sub>3</sub> (Tabla V.4). Los catalizadores de platino y plata, [PtCl<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)]<sub>2</sub> y AgNO<sub>3</sub>, respectivamente, dieron bajos rendimientos o proporcionaron el biciclo **88a** como mezcla de diastereoisómeros. El AgNO<sub>3</sub> dio mejor rendimiento pero fue menos diastereoselectivo que el [PtCl<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)]<sub>2</sub> (60:40 frente a 100:0). Afortunadamente encontramos que las sales de oro fueron efectivas como catalizadores de una hidroalcoxilación 5-exo. El AuCl<sub>3</sub> se eligió como catalizador porque proporcionó mejor rendimiento. No se detectaron en la ciclación productos regio- o diastereoméricos, tan sólo el oxaciclo de cinco miembros fusionado al núcleo  $\beta$ -lactámico. Estos biciclos **88** presentan un nuevo centro estereogénico cuaternario, cuya estereoquímica se determinó mediante experimentos NOESY-2D.

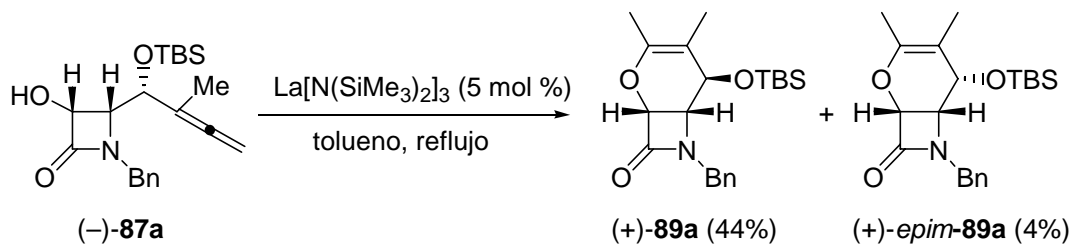
**Tabla V.4.** Reacción de heterociclación de los  $\gamma$ -alenoles **87** en diferentes condiciones catalíticas

$\gamma$ -aleno	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	P	catalizador	biciclo	d.r.	Rto (%)
(-)- <b>87a</b>	Bn	Me	TBS	[Pt] <sup>b</sup>	(+)- <b>88a</b>	100:0	12
(-)- <b>87a</b>	Bn	Me	TBS	AgNO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	(+)- <b>88a</b>	60:40	54
(-)- <b>87a</b>	Bn	Me	TBS	AuCl <sup>a</sup>	(+)- <b>88a</b>	100:0	37
(-)- <b>87a</b>	Bn	Me	TBS	AuCl <sub>3</sub> <sup>a</sup>	(+)- <b>88a</b>	100:0	57
(-)- <b>87b</b>	Bn	Me	MOM	AgNO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	(+)- <b>88b</b>	100:0	47
(+)- <b>87c</b>	alilo	Me	TBS	AuCl <sub>3</sub> <sup>a</sup>	(+)- <b>88c</b>	100:0	58
(+)- <b>87g</b>	Bn	Ph	COPMP	AuCl <sub>3</sub> <sup>a</sup>	(+)- <b>88d</b>	100:0	50

<sup>a</sup> La reacción se llevó a cabo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. <sup>b</sup> [PtCl<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)]<sub>2</sub>, la reacción se llevó a cabo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. <sup>c</sup> La reacción se llevó a cabo en acetona/H<sub>2</sub>O (4:1) a reflujo.

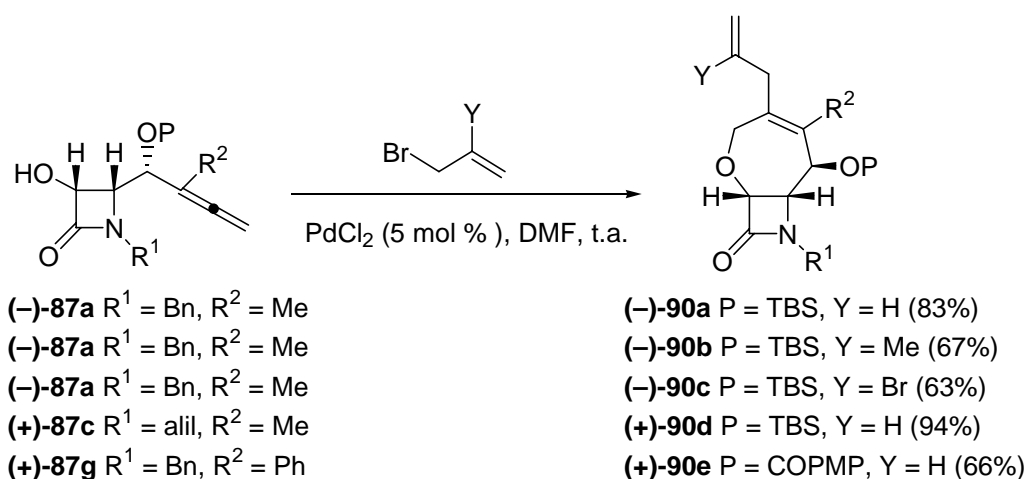
Uno de los retos de la síntesis moderna se basa en la creación de diferentes tipos de moléculas a partir de los mismos materiales de partida basándose solamente en la elección del catalizador. Por este motivo, y habiendo encontrado una solución para la ox ciclación selectiva 5-exo, tratamos de encontrar nuevos catalizadores que permitieran resolver los problemas de regioselectividad asociados a las ciclaciones de alenoles, y que permitieran obtener una nueva regioquímica del proceso. Cuando sometimos el  $\gamma$ -aleno **87a** a reacción con un catalizador derivado de lantano, La[N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub>, obtuvimos el dihidropirano **89a** (Esquema V.2) resultante del ataque nucleófilo al carbono central del aleno a través de una ciclación 6-*endo*. Además se observó una epimerización parcial al aislarse también el compuesto epímero, *epim*-**89a**.





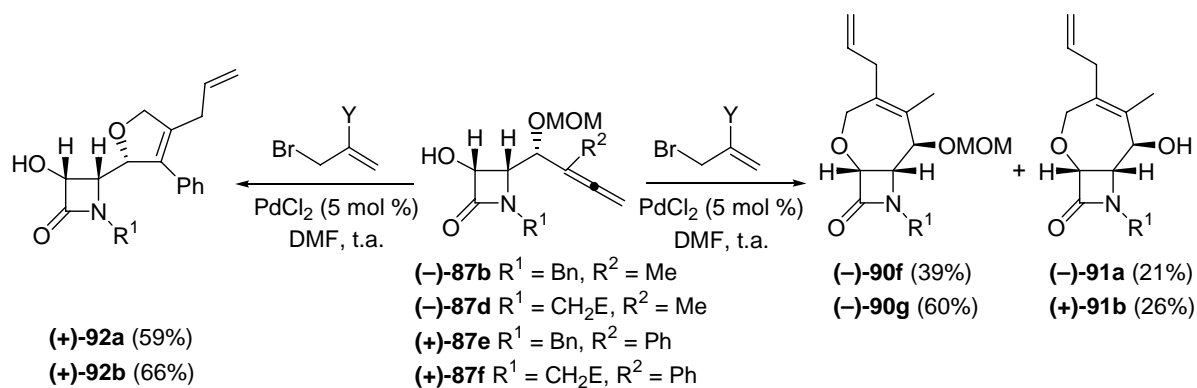
### Esquema V.2

Por otro lado, la reacción de los  $\gamma$ -alenoles **87a**, **87c** y **87g** con haluros de alilo catalizada por Pd(II) proporcionó los oxepanos como únicos productos de reacción y con excelentes rendimientos, resultantes de una ox ciclación 7-*endo* (Esquema V.3). Por tanto, la elección del catalizador (Au, La ó Pd) permite modular el tamaño del anillo (cinco, seis o siete) del oxaciclo fusionado.



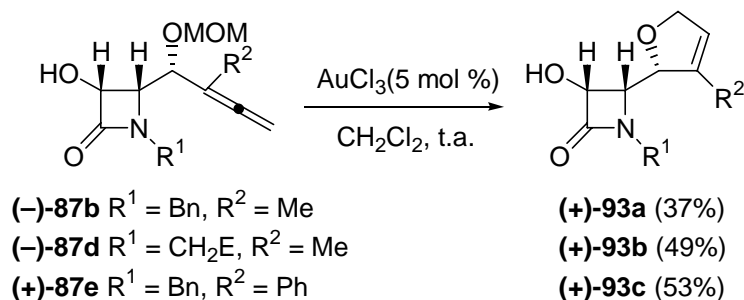
### Esquema V.3

Habiendo demostrado la estabilidad de los grupos protectores benzoílo y trialkilsililo en las condiciones catalíticas de Au(III) y Pd(II), decidimos comprobar si el cambio de grupo protector (metoximetilo) introducía novedades en el proceso de ciclación. Cuando los metil- $\gamma$ -alenoles **87b** y **87d** se hicieron reaccionar con bromuros de alilo en condiciones de Pd(II) (Esquema V.4) no se produjo cambio en la regioquímica del proceso, tan sólo la pérdida parcial del grupo metoximetilo en el producto final. Sorprendentemente, cuando llevamos a cabo esta misma reacción con los fenil- $\gamma$ -alenoles **87e** y **87f** obtuvimos los dihidrofuranos **92a** y **92b** como únicos productos, como consecuencia de la desprotección del grupo metoximetilo y posterior ciclación del  $\alpha$ -aleno (Esquema V.4).



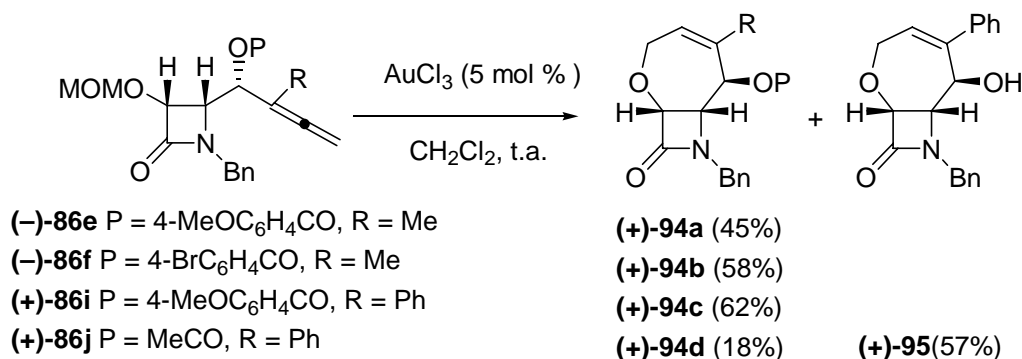
## Esquema V.4

Por otro lado cuando los metil y fenil- $\gamma$ -alenoles **87b**, **87d** y **87e** se sometieron a condiciones catalíticas de Au(III) se obtuvieron los 2,5-dihidrofuranos **93a–c** exclusivamente (Esquema V.5). Estas transformaciones implican una quimioselectividad en la ox ciclación del alenol (5-*endo-trig* frente a 7-*endo-trig*) con desprotección concurrente del grupo metoximetilo.



## Esquema V.5

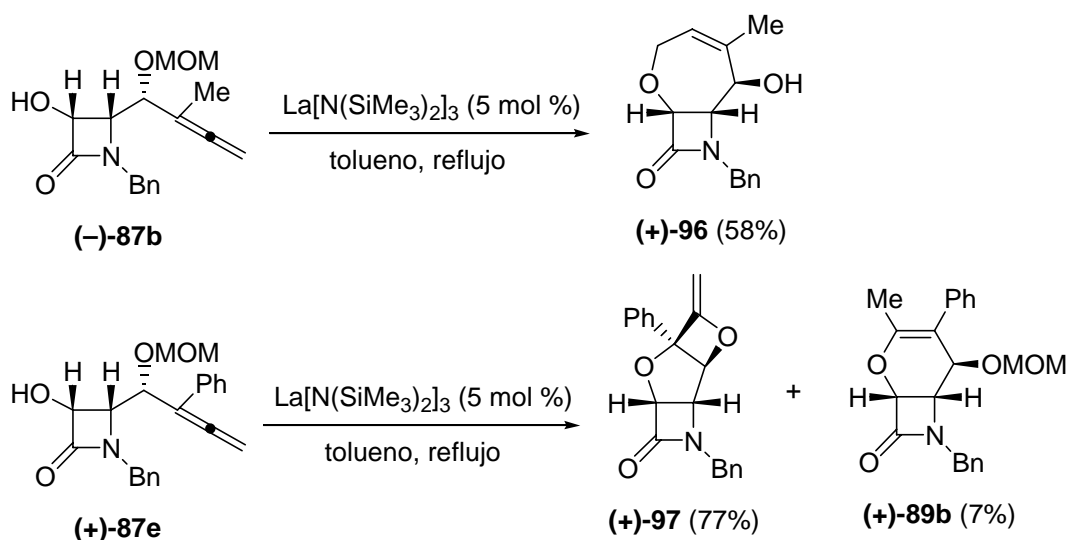
A la vista de estos resultados, decidimos probar si era posible preparar los biclos **88** y **90** directamente partiendo de los  $\gamma$ -alenoles **86** que tienen un grupo MOM en posición 3 del anillo  $\beta$ -lactámico. En este intento, los MOM derivados **86e**, **86f**, **86i** y **86j** se mantuvieron inalterados en presencia de  $\text{PdCl}_2$  y bromuro de alilo. Sin embargo, cuando los MOM- $\gamma$ -alenoles anteriores se trataron con  $\text{AuCl}_3$ , se produjo un cambio en la regioquímica, desde una ciclación 5-*exo* a una ciclación 7-*endo*, obteniéndose los biclos **94a–c** y **95** con buenos rendimientos (Esquema V.6).



### Esquema V.6

Hasta ahora, no se había descrito en la literatura la consecución de un cambio en la regioquímica de la reacción bien con la elección del catalizador (Au frente a La frente a Pd) o bien mediante la naturaleza del  $\gamma$ -aleno (libre frente a protegido).

Según los resultados obtenidos en las reacciones catalizadas por Au y Pd, se deduce que la reacción de heterociclación es muy sensible a la presencia de una funcionalidad metoximetilo en el sustituyente alénico. Con el fin de extender la utilidad de esta cicloeterificación, decidimos estudiar lo que ocurría cuando los  $\gamma$ -alenoles protegidos como metoximetiléteres se sometían a condiciones catalíticas de lantano. Sorprendentemente, cuando se llevó a cabo la reacción del metilaleno **87b** en condiciones catalíticas de La[N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub>, se obtuvo exclusivamente el aducto de siete miembros **96** con desprotección concurrente del grupo metoximetilo (Esquema V.7). Intrigados por este comportamiento novedoso, decidimos llevar a cabo esta misma reacción sobre el fenilaleno **87e**, con el fin de explorar algún posible cambio en la reactividad al introducir un sustituyente más voluminoso en el aleno. *A priori* no esperábamos un cambio en la reactividad puesto que en el caso de la catálisis con Au(III) y Pd(II) la sustitución de un grupo metilo por fenilo no variaba significativamente las propiedades electrónicas del sustituyente propa-1,2-dienilo. Sin embargo, para nuestra sorpresa, la reacción dio lugar al triciclo **97** con elevado rendimiento, y adicionalmente se observó una pequeña cantidad (7%) del dihidropirano **89b** (Esquema V.7). Este cambio en la sustitución del aleno (fenilo frente a metilo) implica un cambio de regioquímica que puede explicarse por el mayor impedimento estérico del grupo fenilo.



Esquema V.7

Con el fin de elucidar los factores que controlan la regioselectividad en la ciclación catalizada por los metales de transición y el papel de los sustituyentes, llevamos a cabo un estudio teórico con diferentes precursores. Basándonos en los resultados experimentales obtenidos y los recursos computacionales, seleccionamos los precursores I–III (Figura V.2) como modelos teóricos para las reacciones catalizadas por Au(III) y Pd(II). Para elucidar aspectos mecanísticos generales de la hidroalcoxilación/ciclación intramolecular catalizada por lantano de los  $\gamma$ -alenoles **87**, determinar los factores que gobiernan la alta regio- y estereoselectividad observada así como determinar el papel de los sustituyentes, hemos llevado a cabo un estudio computacional sobre los precursores I, II y IV (Figura V.2) como modelos teóricos. Adicionalmente, seleccionamos el complejo  $\text{La}[\text{N}(\text{SiH}_3)_2]_3$  para simular las especies precatalíticas del lantano.

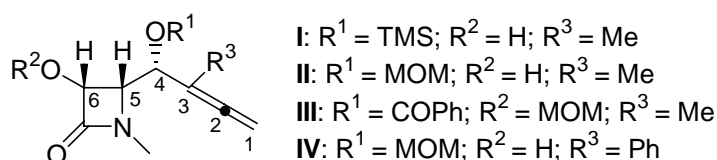


Figura V.2

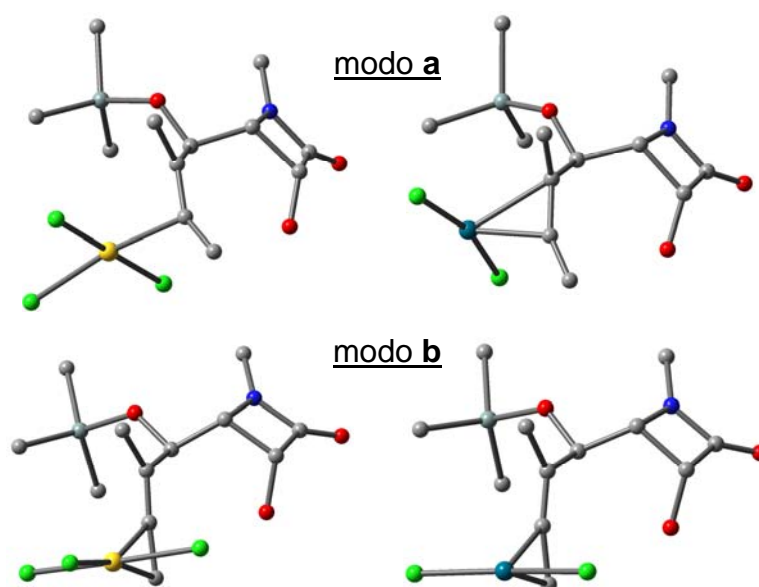
Los resultados mostrados en la Tabla 4 y en el Esquema V.3, sugieren una diferente activación del sustituyente alénico por complejación con el catalizador. Desafortunadamente, los cálculos de cargas NPA en el complejo reactivo I-AuCl<sub>3</sub> y I-PdCl<sub>2</sub> revelan una misma tendencia. De esta manera, la

complejación al doble enlace interno del aleno (modelo **a**, Figura V.3) induce un mayor carácter electrófilo sobre C3 (Tabla V.5, véase también Figura V.4 para la topología orbital), promoviendo preferentemente una ciclación 5-exo. Como consecuencia del impedimento estérico entre el catalizador y el grupo TMS, el sustituyente alénico se coordina al metal a través de C2 (Au–C2 = 2.211 Å) formando un complejo  $\eta^1$  poco reactivo, I–AuCl<sub>3</sub>, mientras que el menor impedimento estérico existente para el Pd(II) hace que este se coordine formando un complejo  $\eta^2$  por coordinación con C2 y C3 (2.057 y 2.279 Å respectivamente). El compromiso del doble enlace terminal (modelo **b**, Figura V.3) hace aumentar el carácter electrófilo del carbono central del aleno C2 (Tabla V.5). El bajo impedimento estérico ejercido por el grupo metilo permite la formación de un complejo más simétrico con el oro–catalizador (Au–C1= 2.283, Au–C2= 2.489 Å). En el caso de formarse un complejo  $\pi$  por coordinación al doble enlace interno del aleno, la transferencia de carga desde el sistema  $\pi$  al catalizador es ligeramente mayor que la calculada desde el enlace externo (MCl<sub>n</sub>, Tabla V.5), lo que hace al sustituyente alénico más electrófilo (sobre todo en C3).

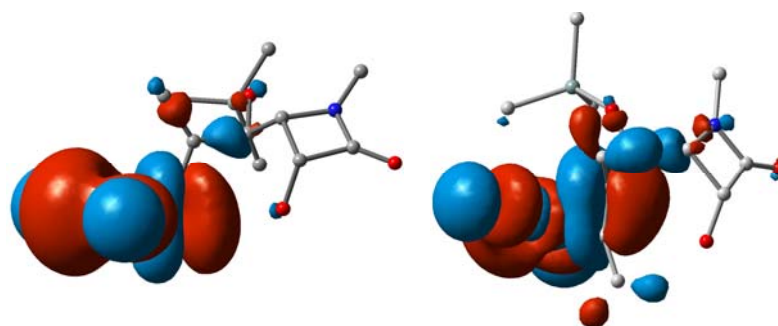
**Tabla V.5.** Cargas atómicas NPA en los complejos reactivos. La carga para el precursor sin complejar también se indica para mostrar el efecto del catalizador

modo <sup>a</sup>		C1	C2	C3	C4	C5	C6	O	M	MCl <sub>n</sub>
-	-	-0.495	+0.072	-0.122	+0.091	-0.073	+0.026	-0.738	-	-
<b>a</b>	AuCl <sub>3</sub>	-0.386	-0.188	+0.158	+0.065	-0.075	+0.027	-0.740	+0.996	-0.319
<b>a</b>	PdCl <sub>2</sub>	-0.418	-0.012	+0.050	+0.083	-0.076	+0.028	-0.738	+0.716	-0.339
<b>b</b>	AuCl <sub>3</sub>	-0.473	+0.133	-0.065	+0.108	-0.066	+0.029	-0.764	+1.011	-0.297
<b>b</b>	PdCl <sub>2</sub>	-0.428	+0.057	-0.065	+0.104	-0.064	+0.029	-0.763	+0.719	-0.289

<sup>a</sup> modo a: coordinación al doble enlace interno del aleno; modo b: coordinación al doble enlace externo del aleno



**Figura V.3.** Estructuras optimizadas para los complejos reactivos



**Figura V.4.** Topología del orbital molecular LUMO aceptor en las estructuras complejadas precursoras de **I** de acuerdo con el modo de coordinación **a** (izquierda) y **b** (derecha)

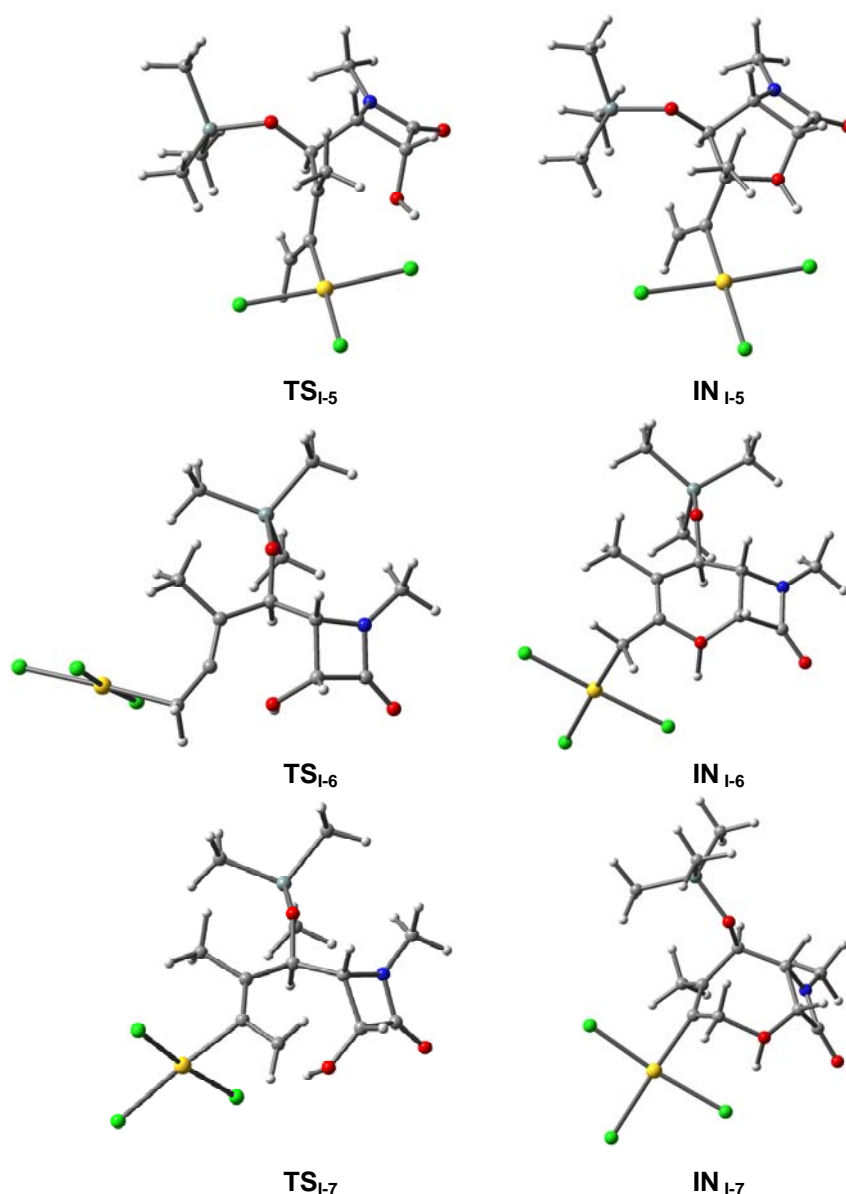
Según estos datos electrónicos, los modos de enlace promoverían preferentemente la ciclación 5-*exo-trig* ó 6-*exo-dig* por adición nucleófila intramolecular sobre caminos alternativos, para formar esqueletos de tetrahidrofuranos o dihidropiranos, respectivamente. Sin embargo, en vista de los resultados experimentales, deben tomar parte también otros factores. Primeramente nos centramos en la cicloisomerización de **I** catalizada por  $\text{AuCl}_3$ . Los valores de energía calculados revelan claramente una preferencia cinética por la formación del tetrahidrofurano fusionado (Tabla V.6). Además, la barrera de energía libre para alcanzar la estructura de transición **TS**<sub>I-5</sub> es 6.1 y 8.2 Kcal mol<sup>-1</sup>

más baja que la correspondiente estructura de transición para la adición al carbono central (**TS<sub>I-6</sub>**) y al carbono terminal del aleno (**TS<sub>I-7</sub>**), respectivamente (Figura V.5). Estos resultados están de acuerdo con la evidencia experimental.

**Tabla V.6.** Entalpía y energía libre en estado gaseoso y energía libre en disolución (Kcal/mol) para la ciclación de **I** por vías regioisómeras alternativas 5-*exo-trig*, 6-*exo-dig* y 7-*endo-trig*

	<b>AuCl<sub>3</sub></b>			<b>PdCl<sub>2</sub></b>		
	$\Delta H_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{sol}}$	$\Delta H_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{sol}}$
<b>I-MCl<sub>n</sub></b>	0.0	0.0	<b>0.0</b>	0.0	0.0	<b>0.0</b>
<b>TS<sub>I-5</sub></b>	3.7	6.1	<b>1.9</b>	6.2	7.5	<b>4.8</b>
<b>IN<sub>I-5</sub></b>	-4.0	-2.7	<b>-5.5</b>	-2.8	-1.2	<b>-2.3</b>
<b>TS<sub>I-6</sub></b>	8.3	9.6	<b>7.0</b>	15.2	15.9	<b>9.5</b>
<b>IN<sub>I-6</sub></b>	-3.5	-2.6	<b>-5.8</b>	-2.1	-0.8	<b>-1.9</b>
<b>TS<sub>I-7</sub></b>	14.2	15.0	<b>10.1</b>	15.9	17.9	<b>11.2</b>
<b>IN<sub>I-7</sub></b>	-3.2	-2.5	<b>-10.0</b>	-1.5	0.1	<b>-2.2</b>

Desde un punto de vista termodinámico, la formación de la tetrahidroxepina intermedia (**IN<sub>I-7</sub>**) es ligeramente más exotérmica que la formación de los intermedios de tetrahydrofurano (**IN<sub>I-5</sub>**) y dihidropirano (**IN<sub>I-6</sub>**). En este sentido, la estructura más estable en estado gas es el tetrahydrofurano pero los efectos del disolvente estabilizan el anillo de siete miembros. Las estructuras de transición y los subsiguientes intermedios muestran la formación de un enlace de hidrógeno débil entre un ligando cloruro y el hidrógeno del grupo hidroxilo ácido (para **TS<sub>I-5</sub>**, **TS<sub>I-6</sub>**, **TS<sub>I-7</sub>**: 2.240, 3.793, 2.242 Å; para **IN<sub>I-5</sub>**, **IN<sub>I-6</sub>**, **IN<sub>I-7</sub>**: 1.790, 1.691, 1.875 Å). Esta interacción estabiliza ligeramente las estructuras en comparación con las estructuras que no forman enlaces de hidrógeno (cuando esta alternativa es posible).

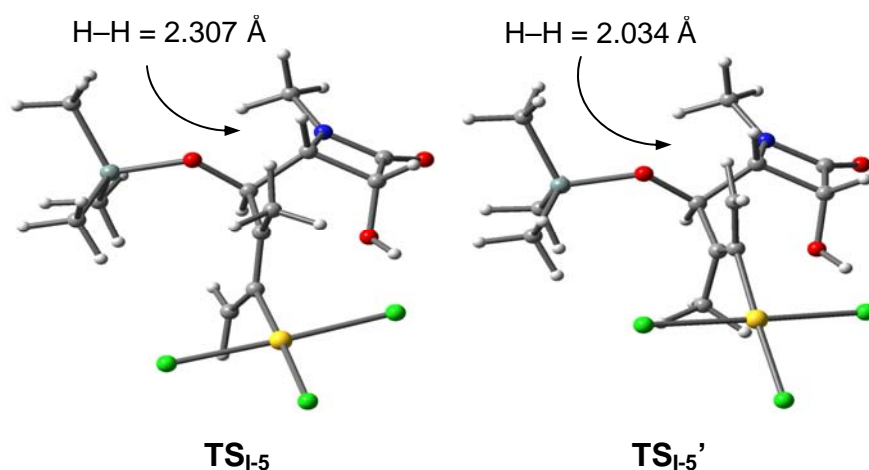


**Figura V.5.** Estructuras optimizadas de los estados de transición e intermedios para la ox ciclación siguiendo diferentes etapas de reacción

El hecho de que la ciclación genere un centro asimétrico cuaternario de manera estereoselectiva cuando se lleva a cabo una ciclación 5-exo, se debe a los efectos estéricos en el estado de transición. De esta manera, mientras **TS<sub>I-5</sub>** carece de interacciones estéricas desfavorables, la formación del epímero tiene lugar a través del estado de transición **TS<sub>I-5'</sub>** (Figura V.6), exhibiendo una distorsión del grupo alénico para aliviar la interacción estérica con los protones del anillo de  $\beta$ -



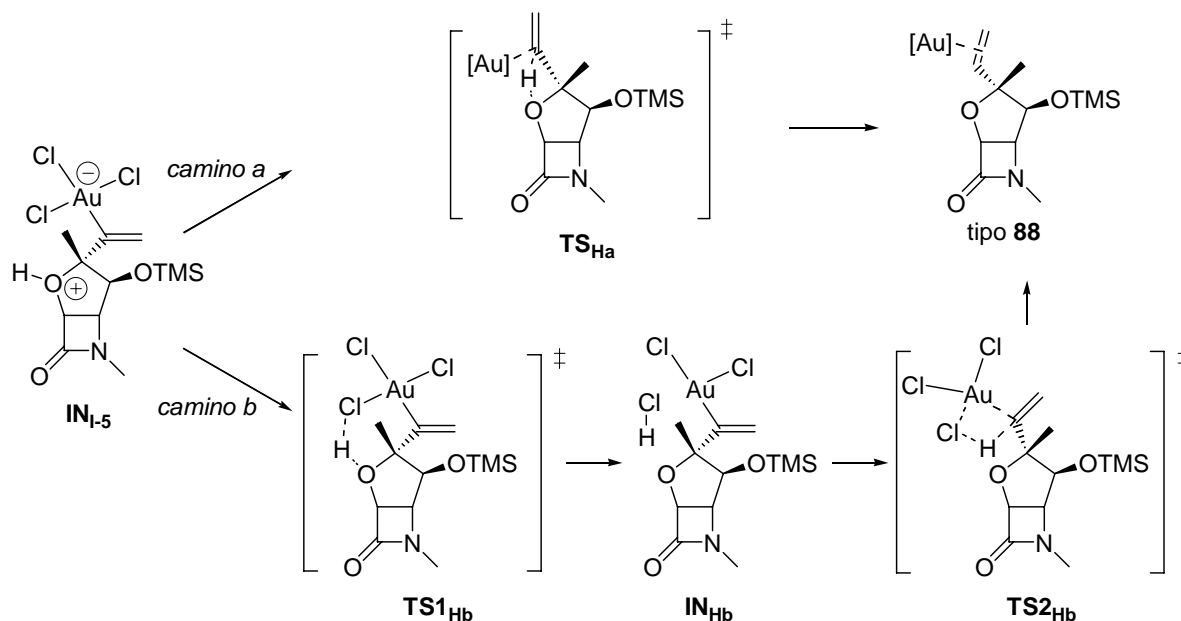
lactama (distancia entre protón alénico terminal – protón  $\beta$ -lactámico = 2.034 Å en **TS<sub>I-5'</sub>**, más corto que la suma de los radios de van der Waals, frente a las distancia protón metilo-protón  $\beta$ -lactámico = 2.307 Å en **TS<sub>I-5</sub>**). Este efecto da como resultado un estado de transición 5.3 kcal mol<sup>-1</sup> más alto en energía que **TS<sub>I-5</sub>**, lo que explicaría la estereoselectividad observada.



**Figura V.6.** Estructuras de transición para la ciclación 5-*exo-trig*, que muestra las interacciones estéricas críticas que justifican la estereoselectividad observada

La mayor estabilidad de la estructura de transición **TS<sub>I-5</sub>**, y por este motivo la preferencia cinética por la formación del oxaciclo de cinco miembros, se debe a los efectos electrónicos descritos anteriormente. Además, el impedimento estérico impuesto por el grupo protector TMS juega también un papel importante. Como se ve en la Figura V.5, el grupo TMS en el centro cuaternario genera una compresión del ángulo interno (C3–C4–C5 = 108.2°) para aliviar la presión estérica con el sustituyente alénico y el anillo de  $\beta$ -lactama, por lo que los centros reactivos se aproximan favoreciendo la ciclación y aumentando la velocidad de la reacción (efecto Thorpe–Ingold). Por el contrario, la formación del anillo de siete miembros procedería según una estructura de transición **TS<sub>I-7</sub>** donde el sustituyente metilo puede disponerse en el mismo plano del grupo TMS. Esta configuración se alcanza sin distorsión del ángulo, de hecho procede con una apertura de ángulo (C3–C4–C5 = 119.7°) entre el anillo de  $\beta$ -lactama y el grupo alqueno endocíclico impidiendo la interacción entre los centros reactivos. Hay que destacar que un pliegue en el anillo que conduciría al intermedio óptimo **IN<sub>I-7</sub>**, permitiría aliviar la congestión en el aducto cíclico (Figura V.5).

La protonólisis del enlace  $\sigma$  carbono–oro conduciría al bicyclo **88** con regeneración simultánea de las especies de Au(III). Este proceso puede transcurrir según dos posibles caminos desde el complejo Au–vinílico **IN<sub>I-5</sub>**: vía directa por migración 1,3 de protón (camino a), o a través de migración asistida por el catalizador (camino b) (Esquema V.8).



Esquema V.8

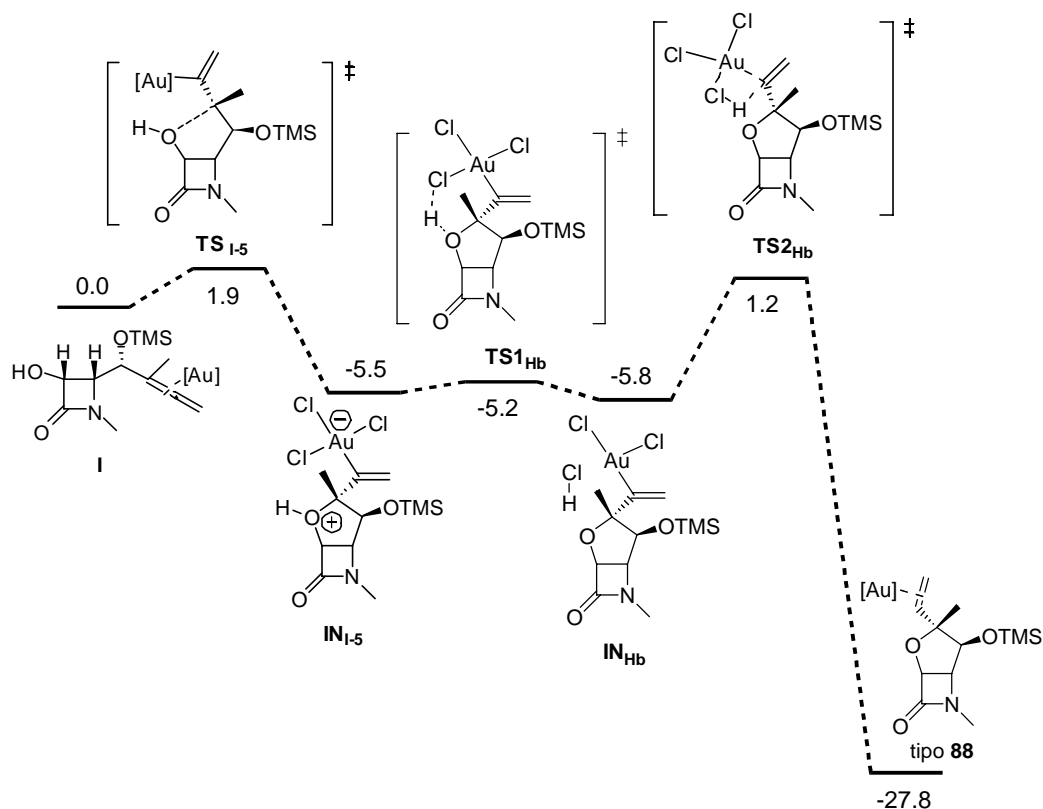
Los resultados recogidos en la Tabla V.7 apuntan hacia el mecanismo asistido (camino b) como el más probable. Cabe señalar que el primer paso de reacción es prácticamente termoneutro y tiene lugar con una barrera de activación insignificante ( $\Delta G_{\text{sol}} = 0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) dando lugar al intermedio **IN<sub>Hb</sub>**, que todavía exhibe una interacción Au–Cl fuerte (2.559 Å). Esto sugiere que el ligando permanece unido parcialmente al metal durante el desplazamiento asistido de protón. El último paso sería el desanclaje Au–C por HCl, liberando el bicycloaducto. De esta manera, la formación del enlace C–H y la regeneración del catalizador procede de forma altamente exotérmica a través de una estructura de transición **TS<sub>2Hb</sub>**, que implica una barrera de energía libre de 7.0 kcal mol<sup>-1</sup>. La transformación directa (camino a), a través de **TS<sub>Ha</sub>**, requiere una energía libre de activación mayor ( $\Delta G_{\text{sol}}^{\#} = 19.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Luego, el paso de migración asistida es más favorable en 13.1 kcal mol<sup>-1</sup> que la vía concertada, que, por tanto, se establece como la ruta operativa. Además, la migración 1,3 de protón es un

proceso altamente exotérmico ( $-22.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) lo que lo convertiría en un proceso irreversible.

**Tabla V.7.** Diferencias de energía libre en disolución (en  $\text{Kcal mol}^{-1}$ ) para el desplazamiento 1,3 de H desde los aductos cíclicos 5-exo y 7-endo

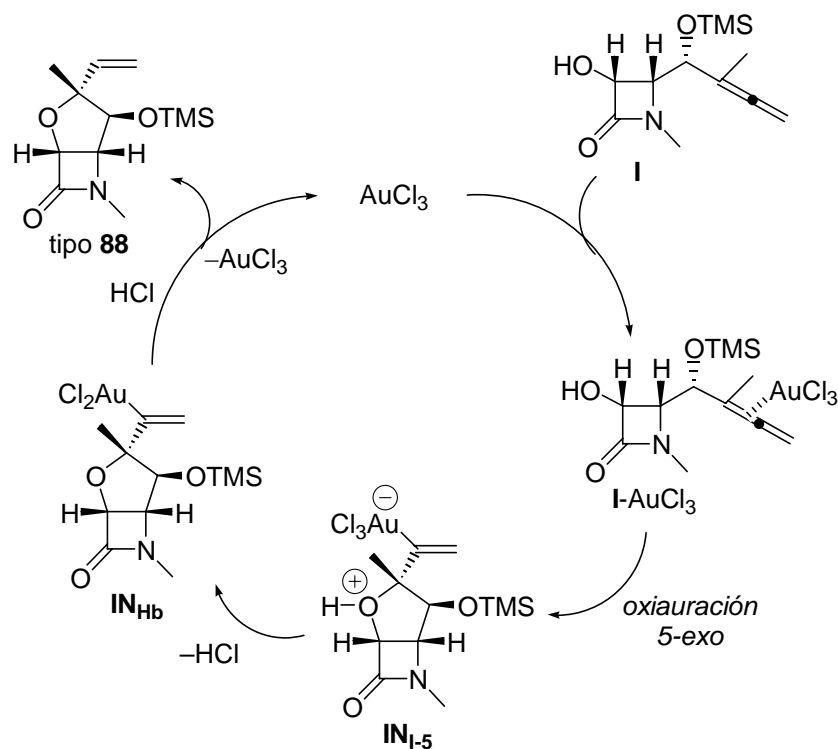
	$\text{AuCl}_3$		$\text{PdCl}_2$	
	n = 5	n = 7	n = 5	n = 7
<b>IN<sub>I-n</sub></b>	0.0 (−5.5)	0.0 (−10.0)	0.0 (−2.3)	0.0 (−2.2)
<b>TS<sub>Ha</sub></b>	19.8 (14.3)	19.2 (9.2)	20.8 (18.5)	21.3 (19.1)
<b>TS1<sub>Hb</sub></b>	0.3 (−5.2)	0.4 (−9.6)	−0.1 (−2.4)	−0.4 (−2.6)
<b>IN<sub>Hb</sub></b>	−0.3 (−5.8)	−0.9 (−10.6)	−0.2 (−2.5)	−0.5 (−2.7)
<b>TS2<sub>Hb</sub></b>	6.7 (1.2)	8.6 (−2.4)	7.0 (4.7)	8.8 (6.6)
<b>Producto</b>	−22.3 (−27.8)	−19.6 (−29.6)	−19.7 (−22.0)	−16.0 (−18.2)

Resumiendo, la ciclación catalizada por Au(III) del  $\gamma$ -aleno I (Figura V.7) tiene lugar de forma regio- y estereoselectiva a través de una hidroalcoxilación 5-exo debido a una preferencia cinética gobernada por factores estéricos y electrónicos.



**Figura V.7.** Perfiles de energía libre [Kcal mol<sup>-1</sup>] para la transformación del  $\gamma$ -alcohol **I** en el tetrahydrofurano de tipo **88**

De esta manera, una posible justificación mecanística que explicaría la transformación del  $\gamma$ -alcohol **I** en el tetrahydrofurano de tipo **88**, implicaría la formación de un complejo **I-AuCl<sub>3</sub>** por coordinación del catalizador con el doble enlace interno del aleno. Este complejo evolucionaría según una oxiaruación 5-exo para formar las especies dipolares **IN<sub>1-5</sub>**. La posterior pérdida de HCl seguida de protonólisis del enlace carbono-oro del intermedio **IN<sub>Hb</sub>** generaría el producto tipo **88** y regeneraría el catalizador de oro (Esquema V.9).



Esquema V.9

La reacción de acoplamiento de  $\gamma$ -alenoles con haluros alílicos catalizada por  $\text{Pd(II)}$  proporcionó las tetrahidrooxepinas  $\beta$ -lactámicas **90** resultantes de una ciclación 7-*endo* (Esquema V.3). Sin embargo, los cálculos computacionales para los posibles modos de ciclación del alenol **I** mostraban el mismo comportamiento que el proceso anteriormente descrito catalizado por  $\text{Au(III)}$ , una preferencia cinética por la ciclación 5-*exo*, a pesar de que la ciclación 7-*endo* transcurriría tan sólo con una barrera de  $6.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  (frente a  $\Delta G_{\text{sol}}^\ddagger = 8.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  para la catálisis de  $\text{Au(III)}$ ). Esta pobre preferencia cinética puede ser debida a la baja polarización del aleno en su coordinación al metal (Tabla V.5). En este contexto, tratamos de explorar cuales son los factores que promueven la ciclación 7-*endo* frente a la 5-*exo* y el acoplamiento con el haluro alílico frente al desplazamiento de hidrógeno.

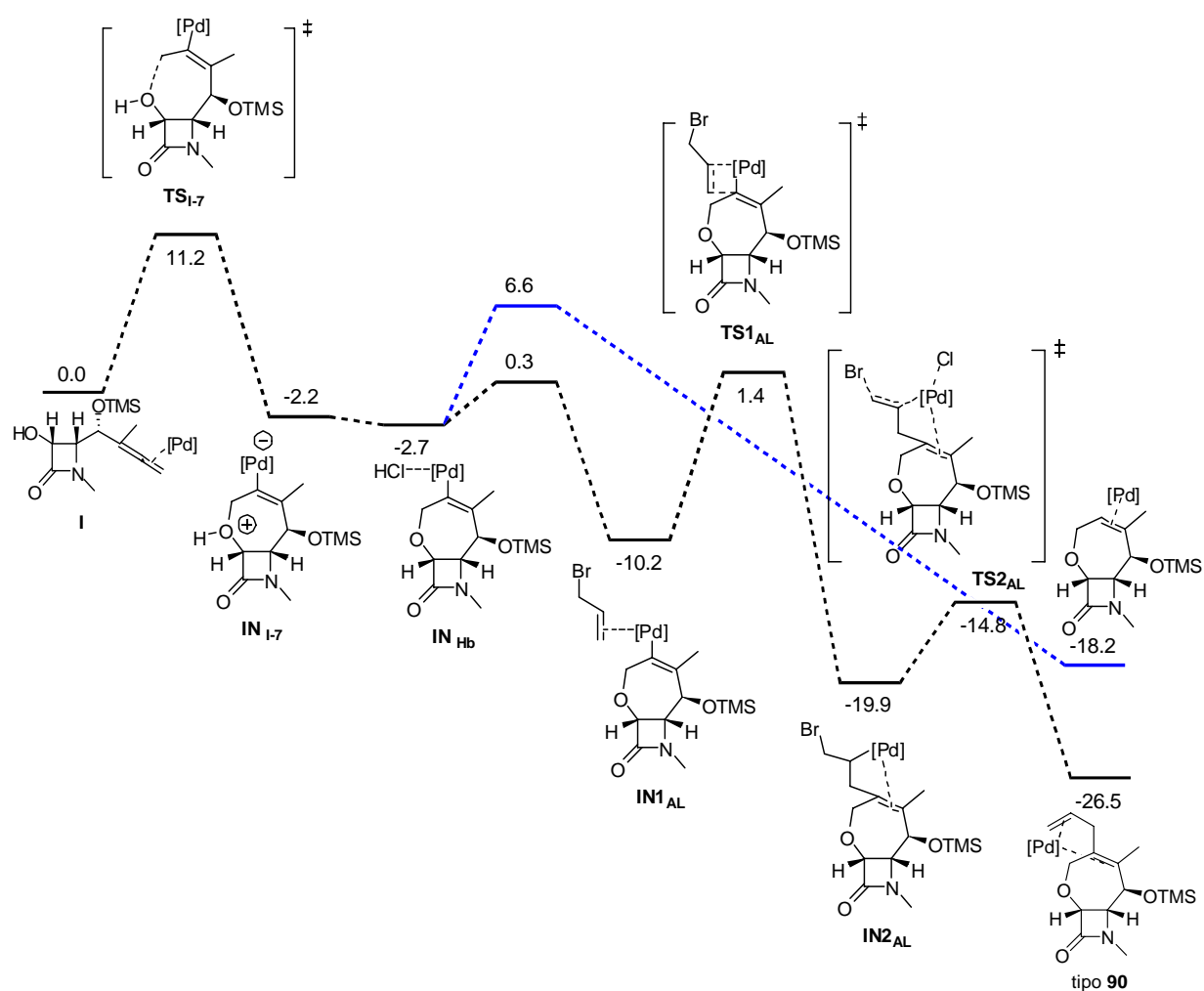
Mientras que la estructura de transición para la ciclación 5-*exo-trig* aparece ligeramente después para el  $\text{Pd(II)}$  que para el  $\text{Au(III)}$  ( $2.429$  vs  $2.457 \text{ \AA}$ , respectivamente), en la ciclación alternativa 7-*endo-trig* ocurre antes ( $2.055$  vs  $1.942 \text{ \AA}$ , respectivamente). Asimismo, las estructuras de transición (muy débiles para  $\text{TS}_{\text{I-6}}$ ) y los subsiguientes intermedios muestran la formación de un enlace de hidrógeno entre el ligando haluro más próximo y el protón hidroxilo (para  $\text{TS}_{\text{I-5}}$ ,  $\text{TS}_{\text{I-6}}$ ,  $\text{TS}_{\text{I-7}}$ :  $2.177$ ,  $2.607$ ,  $2.145 \text{ \AA}$ ; para  $\text{INI-5}$ ,  $\text{INI-6}$ ,  $\text{INI-7}$ :  $1.708$ ,  $1.707$ ,  $1.741 \text{ \AA}$ ), que es

más fuerte (corto) que para el complejo de Au(III). Este efecto origina el primer caso de desplazamiento 1,3 de protón (formación del intermedio **IN<sub>Hb</sub>**, camino b, Esquema V.8) como camino de menor barrera (Tabla V.7). Además, aunque los intermedios de palada-tetrahidrooxepina y palada-furano muestran estructuras y propiedades energéticas equivalentes, centraremos nuestra atención en el primero; la discusión sobre el último la consideraremos después. El HCl formado muestra un alargamiento mayor del enlace Pd–Cl (lo que sugiere menor interacción) en comparación con el mismo estado **IN<sub>I-7</sub>** para el Au ( $\Delta d_{M-Cl} = 0.10$  vs  $0.06$  Å respectivamente), lo que sugiere una liberación más fácil del HCl. La formación final del enlace C–H y la regeneración del catalizador requiere vencer una baja barrera de energía,  $8.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

Alternativamente, la presencia de un haluro alílico promueve una reacción de acoplamiento atrapando el intermedio **IN<sub>Hb</sub>**. Este proceso debería verse favorecido por la fácil liberación del HCl y la descoordinación del metal. Además, un estudio más profundo de los intermedios vinílicos **IN<sub>I-n</sub>**, sugiere que esta reacción tiene lugar más favorablemente a través de un intermedio palada-tetrahidrooxepina que a través de un intermedio palada-furano debido al menor impedimento estérico alrededor de los centros reactivos. El acoplamiento alílico con el intermedio alqueno de Pd(II) ocurre por inserción del enlace C=C del haluro alílico para dar un intermedio  $\sigma$ -C–Pd, que luego evoluciona a través de una *trans*  $\beta$ -eliminación dando lugar al oxepano (Figura V.8). La débil coordinación del Pd al HCl en **IN<sub>Hb</sub>** hace que pueda ser desplazado por el bromuro alílico en un intercambio rápido de ligandos, proporcionando el complejo  $\eta^2$ - **IN1<sub>AL</sub>** por coordinación  $\pi$  al metal. El alqueno en este complejo  $\eta^2$  puede adoptar cuatro conformaciones perpendiculares, relativas al vector Pd–C (alqueno), lo que implica diferentes orientaciones del sustituyente bromometilo. Aquí únicamente mostramos las conformaciones de más baja energía para la inserción, de forma que el resto –CH<sub>2</sub>Br queda del lado opuesto del anillo y del oxígeno endocíclico. La coordinación  $\pi$  origina enlaces Pd–alqueno simétricos [Pd–C(H<sub>2</sub>) =  $2.246$  y Pd–C(H) =  $2.264$  Å] y un alargamiento del enlace C=C ( $\Delta d = 0.044$  Å desde el precursor no complejado **IN1<sub>AL</sub>**). La formación de este complejo  $\eta^2$  es exotérmico en  $-7.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ . El alqueno coordinado experimenta una inserción 2,1 en el enlace Pd–alqueno, en un proceso por etapas que procede a través del complejo de Pd **IN2<sub>AL</sub>**. Este intermedio se forma vía **TS1<sub>AL</sub>**, donde los cuatro átomos que forman nuevos enlaces (Pd–C =  $2.079$  y C–C =  $2.097$  Å) se vuelven casi planos

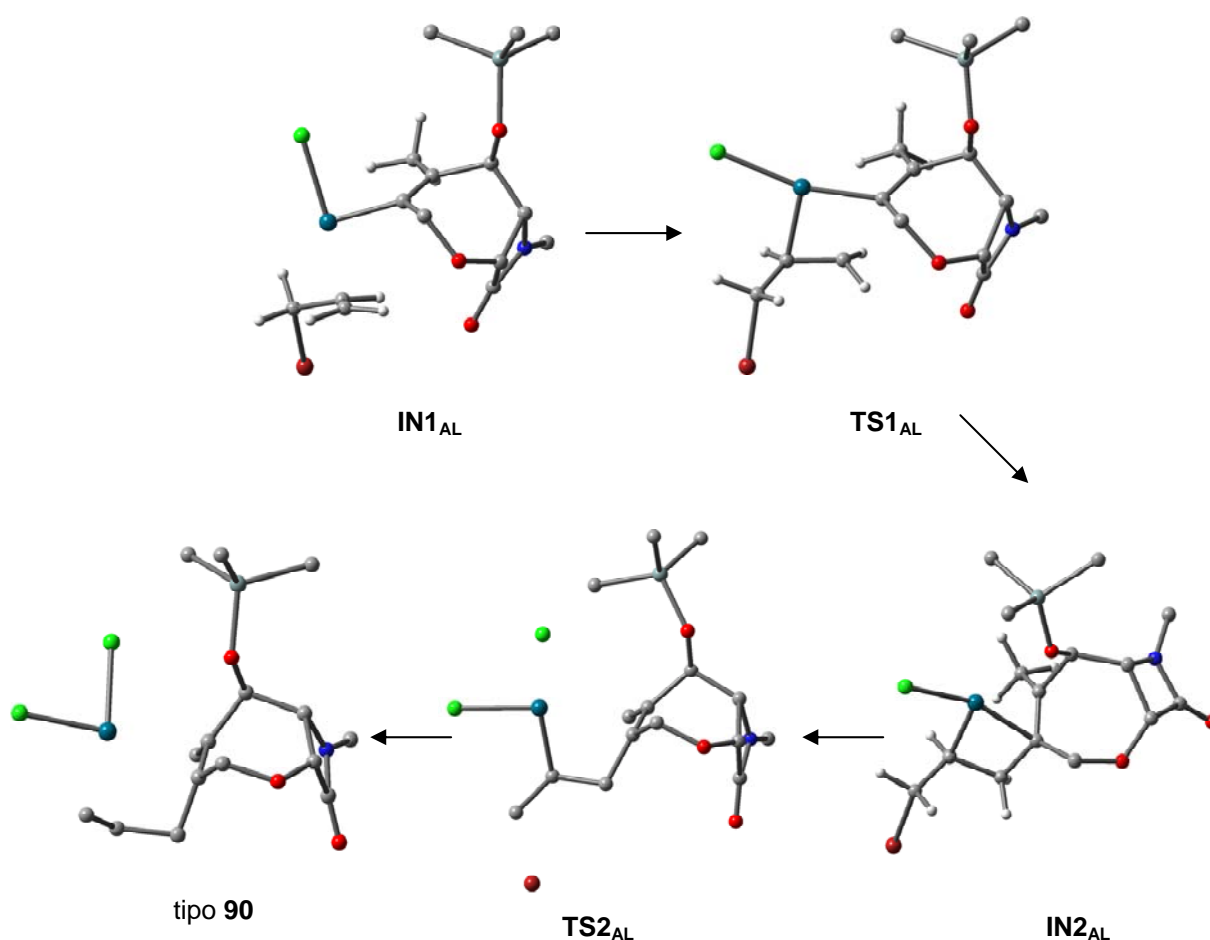
(desviación de  $8.2^\circ$ ). Después, tiene lugar una isomerización *cis-trans* del ligando cloruro para alcanzar el estado de transición, probablemente para reducir la interacción de no enlace y favorecer la formación del enlace Pd–C. Se ha encontrado una barrera de activación moderada para este paso de reacción ( $11.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), estando favorecida la formación del complejo de paladaciclobutano desde el punto de vista termodinámico ( $-9.7 \text{ Kcal mol}^{-1}$ ).

El fragmento de cicloalqueno en el complejo de Pd **IN2<sub>AL</sub>** todavía está fuertemente enlazado al metal (Pd–C2 = 2.169, Pd–C3 = 2.232 Å), por lo que el intermedio muestra una geometría plano-cuadrada distorsionada alrededor del metal con una posición vacante *trans* con respecto al nuevo enlace  $\sigma$ -Pd–C. Después el intermedio **IN2<sub>AL</sub>** puede sufrir una  $\beta$ -eliminación de heteroátomo para dar el producto de tipo **90** y regenera el catalizador PdCl<sub>2</sub>. Aquí, la liberación de HCl juega un papel muy importante promoviendo la deshalopadación e inhibiendo la  $\beta$  eliminación de hidruro. Se ha postulado que los iones haluro asisten la  $\beta$ -eliminación de heteroátomo a través de un mecanismo de tipo E2. Esta *trans*- $\beta$ -eliminación tiene lugar vía **TS2<sub>AL</sub>**, donde las longitudes de la formación y ruptura de enlaces (2.481 Å para el enlace Pd–Cl, 2.088 Å para el Br–C) por un lado, el alargamiento de la distancia Pd–alqueno (2.703 y 3.205 Å) y la apertura avanzada del tetraciclo (C–C–C =  $113.2^\circ$ ) indican una asincronía elevada. La formación del producto diénico procede según un paso exotérmico final tras vencer una baja barrera de activación ( $5.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). La Figura V.9 muestra las estructuras optimizadas para la inserción de la olefina y el proceso de  $\beta$ -deshalopaladación. Alternativamente, una *sin*- $\beta$ -deshalopaladación puede preverse, en analogía con la  $\beta$ -eliminación de H en el proceso anteriormente descrito promovido por Pd(II). Sin embargo, nuestros cálculos computacionales indican que esta ruta está menos favorecida cinéticamente ya que la estructura de transición al intermedio metalaciclobutano es  $5.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  mayor en energía que el equivalente para la  $\beta$ -deshalopaladación alternativa.



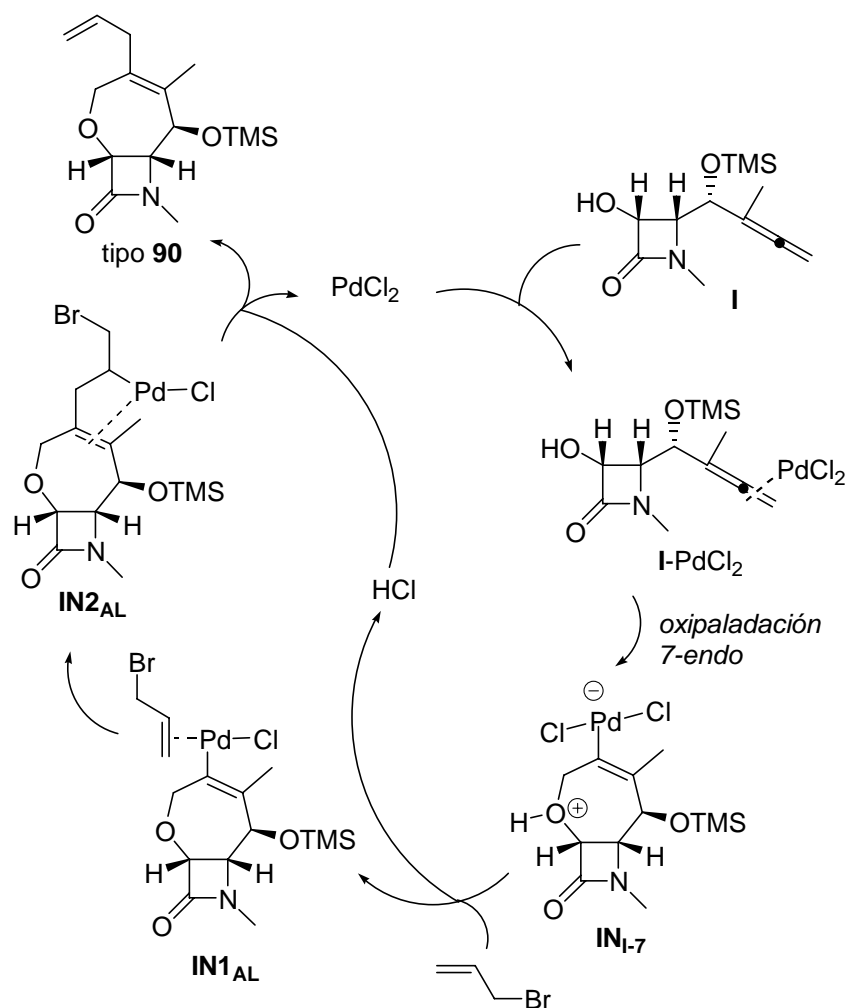
**Figura V.8.** Perfiles de energía libre para la transformación del  $\gamma$ -aleno **I** en la tetrahydrooxepina de tipo **90**. La formación del correspondiente biciclo por protonólisis del intermedio **IN<sub>Hb</sub>** se muestra en azul para comparar





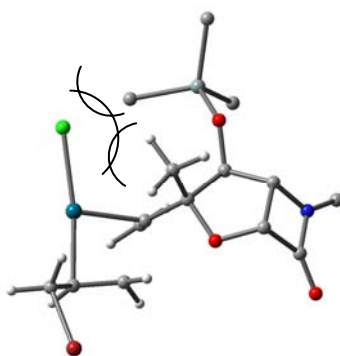
**Figura V.9.** Estructuras optimizadas para el acoplamiento alílico catalizado por Pd(II). Algunos H se han omitido por claridad

El Esquema V.10 muestra una propuesta mecanística para la obtención de los biciclos tipo **90**. Una coordinación inicial del Pd(II) al 1,2-dieno proporcionaría el complejo alenopaladio  $I-PdCl_2$ . Esta especie evolucionaría según una cicloeterificación intramolecular para dar el intermediario paladatetrahidrooxepina  $IN_1$ , que reaccionaría con bromuro de alilo vía  $IN1_{AL}$  para formar el intermediario  $IN2_{AL}$ . Una *trans*- $\beta$ -eliminación de heteroátomo generaría la tetrahidrooxepina  $\beta$ -lactámica tipo **90** con regeneración concurrente de la especie de Pd(II).



Esquema V.10

Hay que destacar que el proceso de ciclación/acoplamiento para dar lugar al cicloaducto tipo **90** ocurre a través de una ciclación *7-endo-trig* en lugar de una ciclación *5-exo-trig* que es la preferida cinéticamente. Este último proceso, sin embargo, se ha encontrado que involucra una estructura de transición tensionada para la inserción de la olefina (Figura V.10), lo que explica la alta barrera energética para este paso ( $25.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ),  $14.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  mayor que para el intermedio de siete eslabones. Luego, dado que la ciclación y la formación de  $\text{HCl}$  son procesos reversibles, se puede argumentar que el acoplamiento para dar el anillo de siete miembros frente a otros aductos cíclicos y también la protonólisis del enlace carbono-metal son procesos cinéticamente favorecidos, lo que unido a la gran estabilidad del producto de acoplamiento dirige la reacción hacia el producto observado.

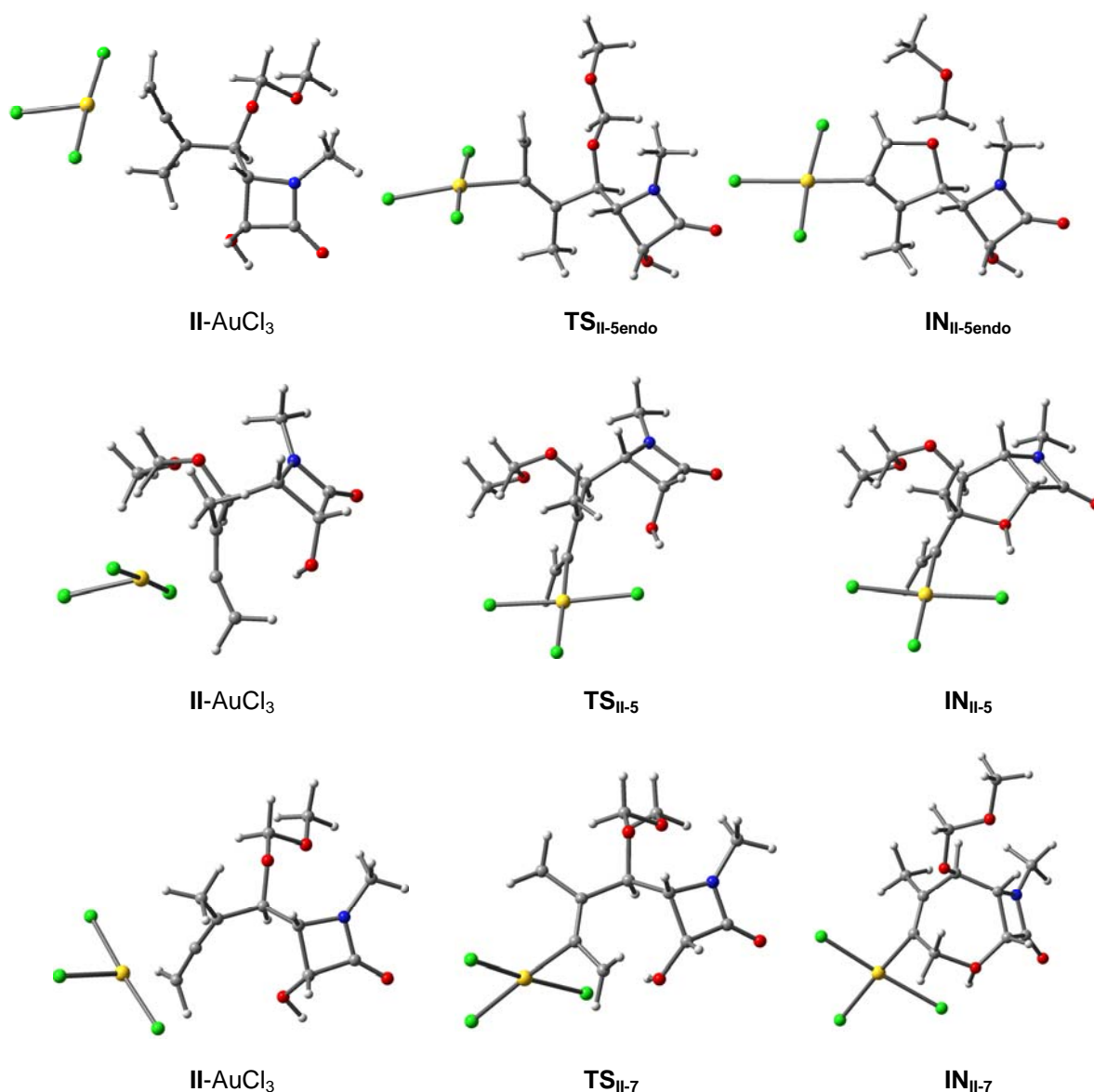


**Figura V.10.** Estructura de transición para el acoplamiento alílico alternativo a través de un intermedio cíclico 5-*exo*

La protección de la funcionalidad  $\alpha$ -hidroxilo con MOM induce un proceso diferente cuando se usa  $\text{AuCl}_3$  como catalizador (Esquema V.5). Los  $\gamma$ -alenoles **87** se transforman en los dihidrofuranos **93** según una ciclación quimioselectiva 5-*endo-trig* del metoximetiléter. Basándonos en estos resultados experimentales se hicieron los cálculos tomando como modelo el  $\gamma$ -aleno **II**. Las estructuras optimizadas se recogen en la Figura V.11. En este caso, los resultados sugieren que la formación del intermedio de oro-dihidrofurano **IN<sub>II-5endo</sub>** está cinética y termodinámicamente favorecida frente a las ciclaciones 5-*exo-trig* y 7-*endo-trig* (Tabla V.8).

**Tabla V.8.** Diferencias de entalpía y energía libre en estado gaseoso y en disolución para los diferentes modos de ciclación del  $\gamma$ -aleno **II** catalizados por  $\text{Au(III)}$

	$\Delta H$	$\Delta G$	$\Delta G_{\text{sol}}$
<b>II-AuCl<sub>3</sub></b>	0.0	0.0	0.0
<b>TS<sub>II-5</sub></b>	3.5	6.9	7.9
<b>IN<sub>II-5</sub></b>	-3.4	-0.4	0.3
<b>TS<sub>II-7</sub></b>	12.5	15.8	14.1
<b>IN<sub>II-7</sub></b>	-1.8	1.0	-0.2
<b>TS<sub>II-5endo</sub></b>	5.1	4.2	6.9
<b>IN<sub>II-5endo</sub></b>	-2.9	-3.5	-12.7



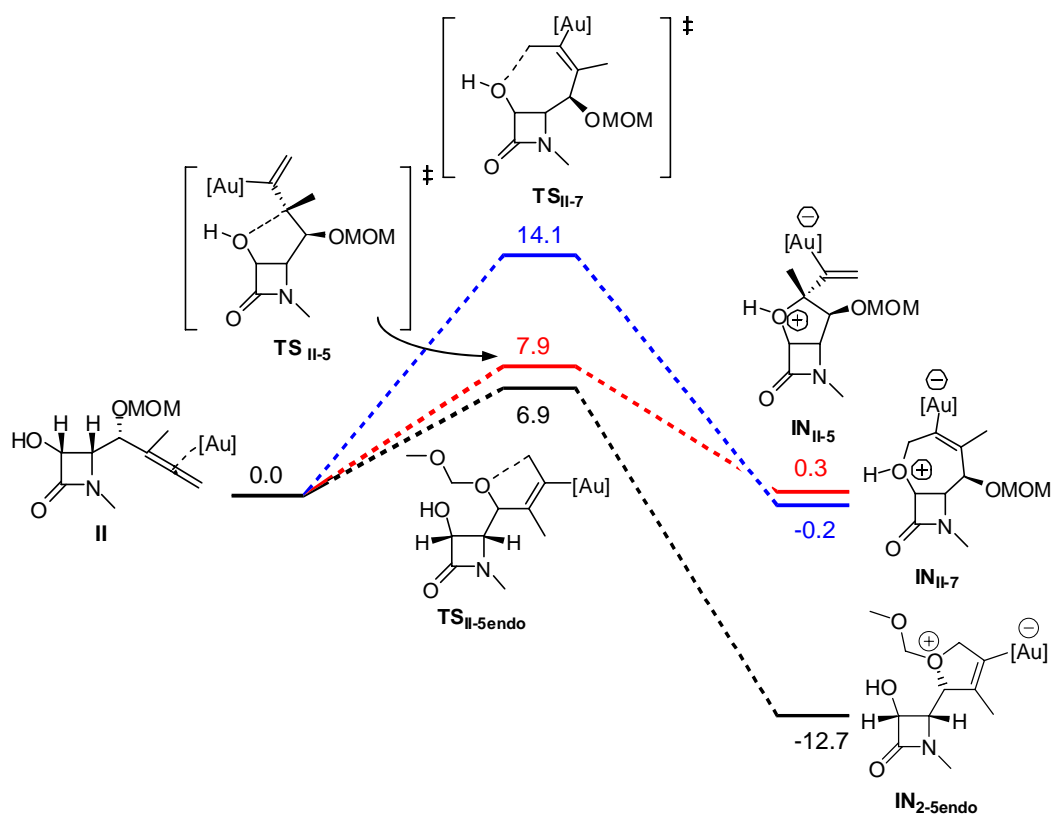
**Figura V.11.** Estructuras optimizadas de la ciclación catalizada por Au(III) del  $\gamma$ -alcohol **II** siguiendo los diferentes modos competitivos 5-*endo-trig*, 5-*exo-trig* y 7-*endo-trig*

La participación activa del grupo protector como entidad nucleófila es debida a efectos estereoelectrónicos y termodinámicos. La reacción tiene lugar a través de una estructura de transición cíclica de cinco miembros, **TS<sub>II-5endo</sub>**, destacando los valores de ángulo diedro ( $C1-C2-C3-C4 = 1.4^\circ$ ,  $C2-C3-C4-O = -12.2^\circ$ ,  $C3-C4-O-C1 = 13.2^\circ$ ,  $C4-O-C1-C2 = 11.5^\circ$ ,  $O-C1-C2-C3 = 6.1^\circ$ , véase

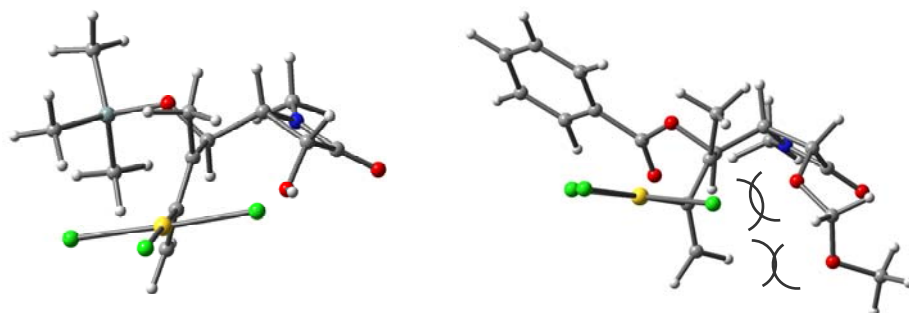
Figura V.11). El metal se encuentra del lado del plano del aleno C1–C2–C3 ( $0.8^\circ$  en **TS<sub>II-5endo</sub>** frente  $6.1^\circ$  y  $17.8^\circ$  en **TS<sub>II-5</sub>** y **TS<sub>II-7</sub>**, respectivamente) que realiza la electrofilia del carbono C1. La conformación en **TS<sub>II-5endo</sub>** que se alcanza fácilmente con una pequeña distorsión estructural del complejo, permite un solapamiento orbital efectivo entre un orbital  $n$  con un par de electrones y un orbital  $\pi^*$  y una transferencia de carga al fragmento electrófilo, que origina una estabilización del estado de transición en comparación con otras rutas alternativas. Hay que destacar que el sustituyente voluminoso en la posición  $\alpha$  en el  $\gamma$ -aleno **I** evita la interacción efectiva entre el carbono activado del aleno y el átomo de oxígeno. Adicionalmente, como se puede deducir de la Tabla 8, la formación del biciclo fusionado está asociada con una contribución de entropía menos favorable que el dihidrofurano no fusionado ( $\Delta S^\#_{II-5} = -7.9$ ,  $\Delta S^\#_{II-7} = -11.2$ , y  $\Delta S^\#_{II-5endo} = +2.9$  cal mol $^{-1}$ K $^{-1}$ , respectivamente). Esto conduce a una más baja energía libre de activación de **TS<sub>II-5endo</sub>** con respecto a otras estructuras de transición. También, esto implica que la formación del intermedio **IN<sub>I-5endo</sub>** tiene una fuerza impulsora termodinámica mayor que la correspondiente a la transformación en los intermedios de alquenil paladio **IN<sub>II-5</sub>** ó **IN<sub>II-7</sub>** (Figura V.12). De acuerdo con los resultados detallados más adelante, la regioselectividad de la ciclación catalizada por Au(III) de los  $\gamma$ -alenoles **87** depende principalmente de dos factores: las propiedades electrónicas del átomo de carbono aceptor del aleno inducido por el catalizador y las propiedades estructurales del sustituyente en la posición  $\alpha$ .

En claro contraste, la protección del grupo hidroxilo inhibe la ciclación 5-*exo*, siendo el modo operativo el 7-*endo*, para dar lugar a las tetrahidrooxepinas fusionadas **94** (Esquema V.6). Con el fin de aclarar estos resultados, hemos explorado ambos modos de ciclación para el precursor **III**. En este caso, los cálculos indican que la estructura de transición de la ciclación 5-*exo-trig* **TS<sub>III-5</sub>** es 5.1 kcal mol $^{-1}$  menos estable que la ciclación 7-*endo* **TS<sub>III-7</sub>** debido a los fuertes impedimentos estéricos. El ataque intramolecular al carbono interno del aleno está inhibido por el impedimento estérico entre el grupo metoximetilo y el catalizador (Figura V.13). Una comparación con la estructura de transición preferente 5-*exo* de **I** (**TS<sub>I-5</sub>**) revela que **TS<sub>III-5</sub>** no sólo carece de la interacción por puente de H estabilizante entre el grupo hidroxilo y el ligando del catalizador encontrado en **TS<sub>I-5</sub>**, sino que también muestra una interacción estérica desestabilizante a causa de su grupo protector. La distancia O–C3 en **TS<sub>III-5</sub>** es más corta (2.384 Å) que en **TS<sub>I-5</sub>** (2.457 Å), lo que aumenta la repulsión estérica, como se pone de manifiesto por la

desviación del metal desde el plano  $\pi$  ( $9.7^\circ$  frente a  $0.1^\circ$  en **TS<sub>I-5</sub>**) y la torsión del ángulo C1–C2–C3–C4 ( $41.4^\circ$  frente a  $-7.1^\circ$  en **TS<sub>I-5</sub>**). De esta manera, la estructura de transición se alcanza con una gran distorsión estructural de los valores ideales. El subsiguiente intermedio oro-alquenilo **IN<sub>III-5</sub>** debería formarse por apertura del ángulo diedro C1–C2–C3–C4 así como con disminución de la distancia O–C3, pero esta torsión aumentaría la fuerte congestión estérica entre el catalizador y el fragmento del alqueno. De hecho, los cálculos revelan que **TS<sub>III-5</sub>** evoluciona a un intermedio no cíclico altamente inestable (O–C3 = 2.367), sólo  $0.01 \text{ kcal mol}^{-1}$  más estable que **TS<sub>III-5</sub>**, lo que le obliga a revertir al complejo reactivo de Au, que canaliza la reacción hacia la formación de la tetrahidrooxepina.

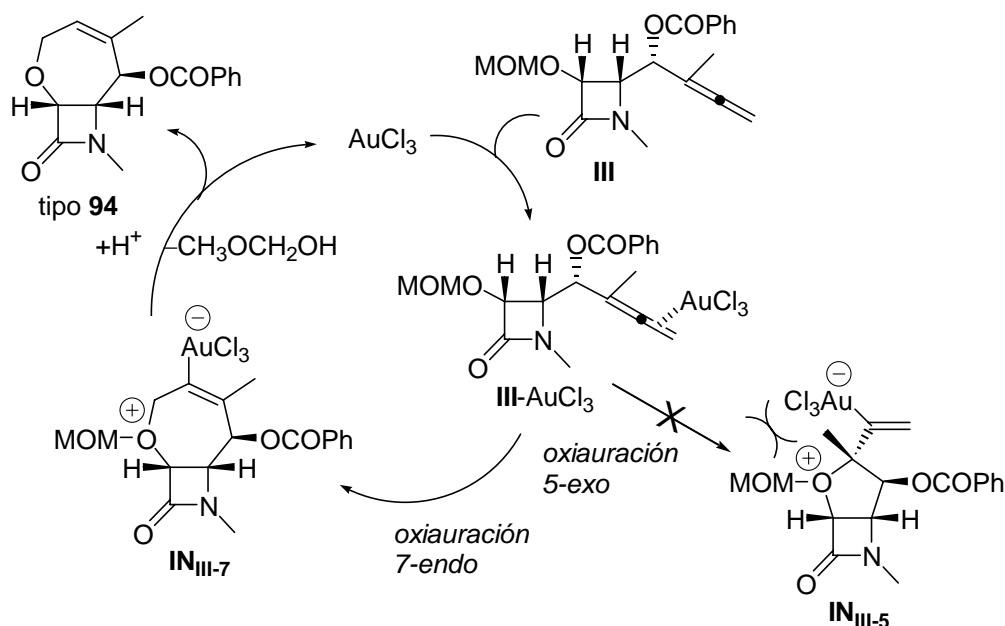


**Figura V.12.** Perfil de energía libre [ $\text{kcal mol}^{-1}$ ] para la ox ciclación catalizada por Au del  $\gamma$ -alenol **II** a través de rutas alternativas



**Figura V.13.** Comparación entre las estructuras de transición **TS<sub>I-5</sub>** y **TS<sub>III-5</sub>**

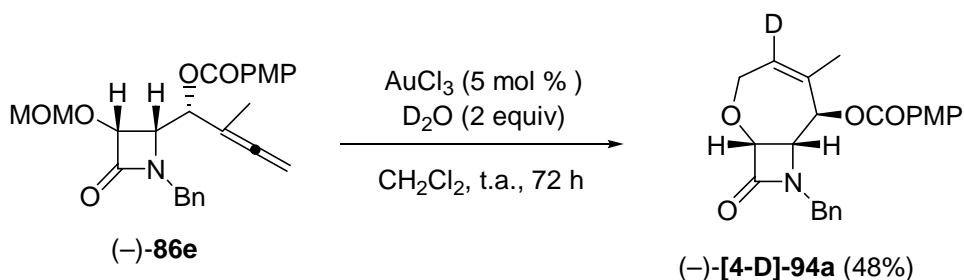
El camino propuesto en el Esquema V.11 parece válido para justificar la formación de los productos tipo **94** desde los  $\gamma$ -alenoles **III** protegidos como MOM derivados. Inicialmente se formaría el complejo aleno-oro **III-AuCl<sub>3</sub>**, que evolucionaría por ataque intramolecular (oxiauración 7-*endo* frente 5-*exo*) del grupo metoximetilo, dando el intermedio de tetrahidrooxepina **IN<sub>III-7</sub>**, y no la especie **IN<sub>III-5</sub>**. La protonólisis del enlace carbono-oro junto con la pérdida de metoximetanol liberaría el biciclo tipo **94** a la vez que permitiría regenerar el catalizador. Probablemente el protón que toma parte en la última etapa del ciclo catalítico, proviene de trazas de agua presentes bien en el catalizador, bien en el disolvente. En presencia del grupo MOM, la ciclación 5-*exo*, no es posible por impedimentos estéricos. Tal y como revelan los cálculos, la oxiauración 5-*exo* vía **IN<sub>III-5</sub>**, está restringida por el impedimento entre el grupo metoximetilo y los sustituyentes del centro cuaternario.



Esquema V.11

Con el propósito de atrapar el intermedio organo-oro para confirmar el mecanismo de esta reacción, llevamos a cabo estudios de marcaje con deuterio utilizando agua deuterada. En las mismas condiciones de reacción, pero utilizando dos equivalentes de  $\text{D}_2\text{O}$ , la heterociclación del  $\gamma$ -aleno **86e**, protegido como MOM derivado catalizada por  $\text{AuCl}_3$  en diclorometano condujo al aducto deuterado [4-D]-**94a** con un rendimiento del 48%, indicando que el átomo de deuterio se incorpora al carbono olefínico (Esquema V.12). Al llevar a cabo este experimento se observó la desaparición de la señal del protón H4 del oxaciclo **94a**, lo que pone de manifiesto la deuterólisis del enlace carbono–oro en la correspondiente especie de tipo  $\text{IN}_{\text{III-7}}$ . Además de clarificar este mecanismo, se debe mencionar que pese a que las reacciones de ox ciclación catalizadas por metales de transición en alenos son bien conocidas en hidroxialenos, las heterociclaciones de los correspondientes alcoxialenos no resultan tan sencillas de justificar y suponen un gran reto en el panorama actual de estas ciclaciones.





### Esquema V.12

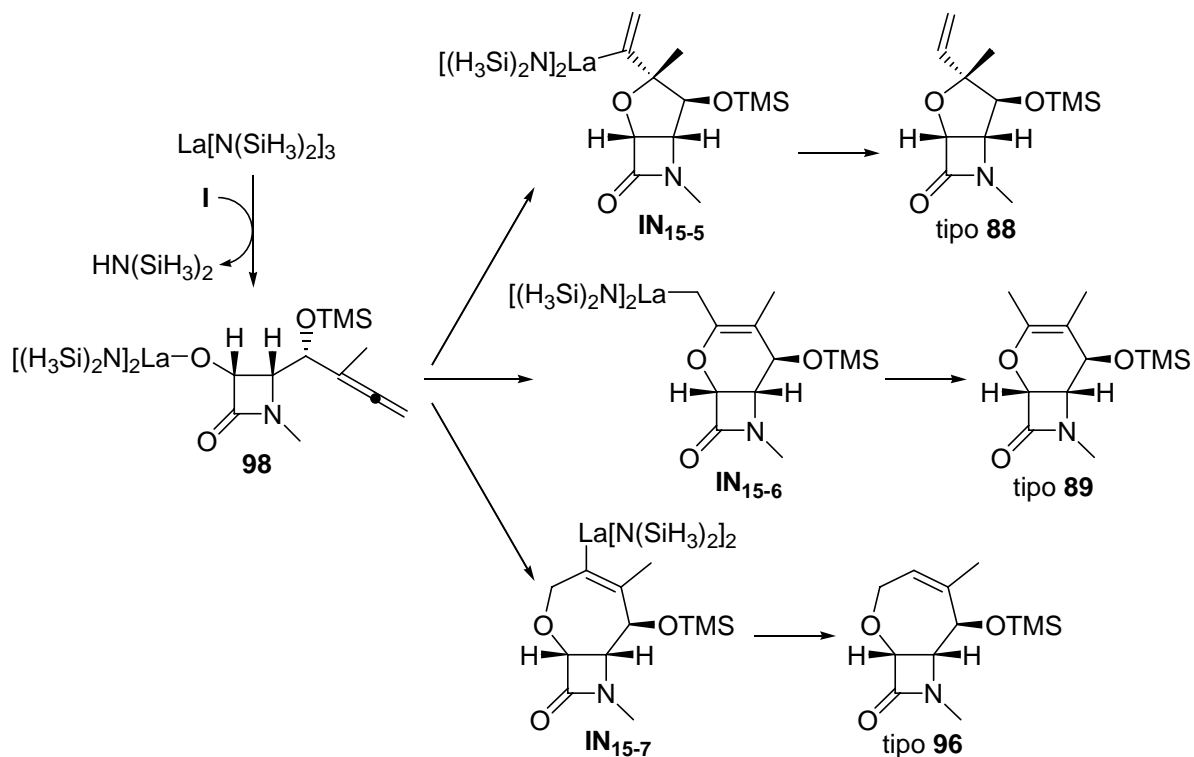
La regioselectividad observada en los procesos de hidrofuncionalización catalizados por organolantánidos tales como hidrofosfinación, hidrosililación, hidroboración, hidroaminación intramolecular e hidroaminación/ciclación intramolecular difiere de la observada en la catálisis por metales de transición con sustratos similares, lo que sugiere un modo de activación diferente y un mecanismo de reacción distinto. En este sentido, Marks y col. llevaron a cabo estudios cinéticos y mecanísticos para establecer un escenario mecanístico común para la hidroaminación/ciclación intramolecular catalizada por organolantánidos.<sup>203</sup> Este escenario se caracteriza para las funcionalidades C–C por: 1) el catalizador requiere activación por protonólisis por el sustrato, 2) una alta entropía de activación negativa, lo que indica un estado de transición organizado, 3) una velocidad de reacción de primer orden para el catalizador y de orden cero para el sustrato. Conclusiones similares se han deducido en la ciclación/hidroalcoxilación intramolecular cuando se utiliza  $\text{La}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3$  como precatalizador. Además estudios de marcaje sugieren un efecto isotópico no primario, que es consistente con la inserción en el enlace C–C insaturado, siendo este el factor limitante.<sup>204</sup> Estas observaciones pusieron de manifiesto un mecanismo a través de una inserción lenta en el sustituyente insaturado, seguido de una rápida protonólisis del sustrato. Sin embargo, un estudio computacional llevado a cabo por Tobish sugiere que el paso de protonólisis está ligeramente desfavorecido cinéticamente en comparación con la formación intramolecular del enlace C–N para aminoderivados, y explica el origen de la alta entropía negativa  $\Delta S^\ddagger$ .<sup>205</sup>

<sup>203</sup> Hong, S.; Marks, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 673.

<sup>204</sup> Véase referencia 48.

<sup>205</sup> Tobisch, S. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9127.

Como se puede deducir de los Esquemas V.2 y V.7, la regioselectividad de la hidroalcoxilación intramolecular de los  $\gamma$ -alenoles **87** depende profundamente del grupo protector y de la sustitución en el aleno. El ciclo catalítico para la ciclohidroalcoxilación del alenol **I** catalizada por organolantánidos se inicia por el precatalizador  $\text{La}[\text{N}(\text{SiH}_3)_2]_3$ , el cual se activa por el sustrato **I** a través de una protonólisis generando la especie alcóxido-lantano catalíticamente activa **98** y liberando un ligando amina (Esquema V.13). La activación del precatalizador ocurre a través de una estructura de transición donde el protón hidroxílico está próximo al átomo de oxígeno (1.260 Å). La distancia La–N del ligando saliente es ligeramente mayor que la del oxígeno (2.296 frente a 2.248 Å, respectivamente). La transferencia de protón tiene lugar con una baja barrera de activación ( $\Delta G^\ddagger = 12.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) y es ligeramente exotérmica (por  $-2.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). La especie catalíticamente activa **98** presenta una libertad conformacional pobre debido al anillo de  $\beta$ -lactama, aunque se pueden prever otros conformeros, fácilmente interconvertibles, por orientaciones diferentes del aleno; sin embargo, el complejo  $\eta^1$ -aleno (La–C1 = 3.103 Å, Figura V.14) es termodinámicamente más estable debido a la saturación coordinante del centro de La electrófilo por el sistema  $\pi$ . La geometría del modelo del precatalizador implica una disposición tetraédrica alrededor del ión  $\text{La}^{+3}$ . El enlace C=C alénico se adiciona seguidamente a la funcionalidad La–O del complejo alcóxido-lantano **98** para dar lugar a los intermedios cíclicos. Esta adición puede ocurrir según una ciclación 5-*exo*, 6-*exo* y 7-*endo*, dando los intermedios de cinco, seis y siete eslabones fusionados al anillo de  $\beta$ -lactama **IN**<sub>15-5</sub>, **IN**<sub>15-6</sub> y **IN**<sub>15-7</sub> (Esquema V.13).



Esquema V.13

Las energías totales que involucran los procesos de hidroalcoxilación/ciclación desde los sustratos acíclicos hasta los productos cíclicos revelan que el proceso es más exotérmico para el derivado de dihidropirano tipo **89** ( $\Delta H_0 = -30.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  frente a  $-17.8$  para el tetrahidrofurano tipo **88** y  $-15.5 \text{ kcal mol}^{-1}$  para el derivado de tetrahidrooxepina tipo **96**). Como se puede deducir de las cargas atómicas calculadas (Tabla V.9), el complejo de lantano aumenta la densidad de carga en el átomo de oxígeno unido al metal; de esta manera aumenta su carácter nucleófilo y promueve preferentemente el ataque nucleófilo intramolecular sobre los átomos de carbono más electrófilos C2 y C3.

**Tabla V.9.** Cargas atómicas NPA del complejo reactivo **98**. La carga para el precursor **I** sin complejar también se muestra para mostrar el efecto del catalizador

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	O	La	La[N(SiH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>
<b>I</b>	-0.480	+0.065	-0.103	+0.125	-0.020	+0.075	-0.758	+2.764	—
<b>98</b>	-0.624	+0.076	-0.067	+0.125	-0.019	+0.097	-1.160	+2.771	+0.913

De forma análoga a los resultados computacionales para la ciclación catalizada por metales de transición, Au(III) y Pd(II) (descrita anteriormente), estos datos electrónicos sugieren que la reacción transcurrirá a través de una ciclación 5-exo ó 6-exo; por tanto otros factores deben intervenir y favorecer la regioquímica experimental observada. Las estructuras optimizadas y las energías para las rutas alternativas están representadas en la Figura V.3. Como se puede observar, la ciclación 5-exo y la ciclación 6-exo son rutas cinéticamente más favorables que la 7-endo, lo que está de acuerdo con las cargas atómicas calculadas. Por consiguiente, esta ciclación catalizada por lantano muestra la misma regioselectividad que la ciclación catalizada por los otros metales de transición, a pesar de las diferencias obvias de activación y mecanismo. Desde el punto de vista termodinámico, la formación del intermedio de dihidropirano (**IN**<sub>15-6</sub>) es ligeramente exotérmico ( $-2.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), mientras que la formación del intermedio de tetrahydrofurano (**IN**<sub>15-5</sub>) es endotérmico ( $5.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). La formación del aducto de tetrahydrooxepina (**IN**<sub>15-7</sub>) es bastante endotérmico ( $16.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), lo que unido a la cinética desfavorable, sugiere que no es una ruta operativa. La ciclación 5-exo tiene lugar a través de una adición *sin* del metal y de la unidad alcóxido a través del doble enlace C=C. Dos posibles rutas alternativas se pueden prever, que se diferencian en la orientación del sustituyente metil-aleno con respecto al grupo protector. De forma análoga a los resultados computacionales para la ciclación catalizada por metales de transición, la ciclación 5-exo daría lugar estereoselectivamente al intermedio **IN**<sub>15-5</sub> ya que la formación de su epímero en C3 transcurriría a través de una estructura de transición menos estable **TS**<sub>15-5'</sub> ( $5.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  mayor que **TS**<sub>15-5</sub>) en la que el aleno adopta una orientación relativa *cis* al sustituyente sililado. Esta última conformación origina una congestión estérica entre el grupo protector y los ligandos del catalizador. De esta manera, los efectos estéricos discriminan cinéticamente entre ambas ciclaciones 5-exo, y también termodinámicamente, ya que **IN**<sub>15-5</sub> es  $7.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  más baja en energía que **IN**<sub>15-5'</sub>.

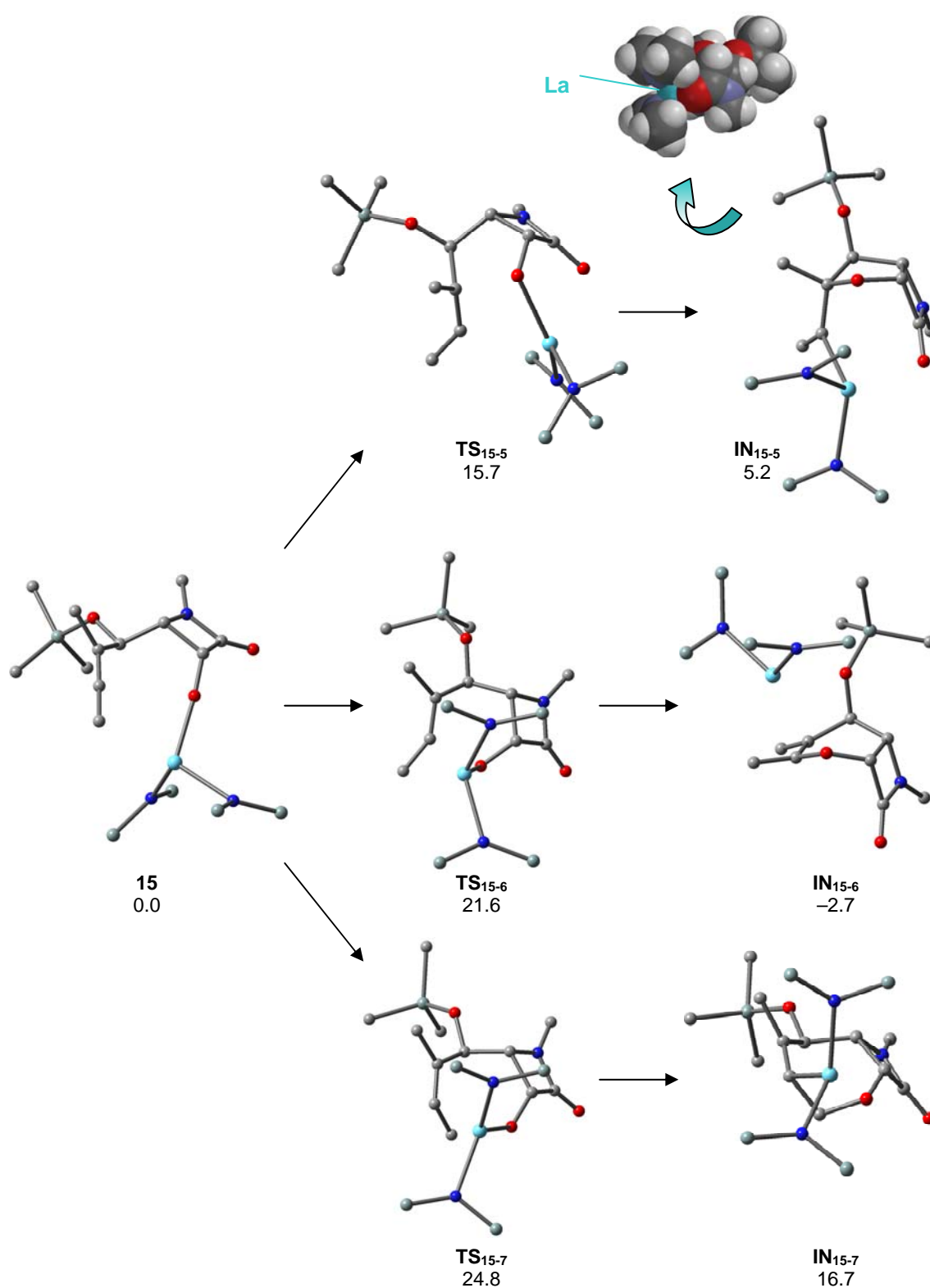
En la estructura de transición **TS**<sub>15-5</sub> el enlace La-O aumenta desde el estado reactivo para permitir la formación de los enlaces C-O y La-C2 incipientes. Este metalacido de cuatro miembros presenta un plegamiento de  $4.9^\circ$ . En este sentido, hay que destacar que la tensión impuesta por el anillo de  $\beta$ -lactama favorece el cierre de anillo de cinco miembros por presentar una mínima restricción estérica. La estructura de transición **TS**<sub>15-5</sub> evoluciona al intermedio de

tetrahidrofurano **IN**<sub>15-5</sub> (C–O 1.492, La–C2 2.606 Å) que presenta una fuerte interacción entre el metal y el oxígeno carbonílico del anillo de β-lactama (2.556 Å), interacción ya incipiente en **TS**<sub>15-5</sub> (2.692 Å). Este elemento estructural, aunque estabiliza el estado de transición, sitúa al centro metálico protegido de otros grupos reactivos en **IN**<sub>15-5</sub> (ver las estructuras moleculares construídas con los radios atómicos de van der Waals, Figura V.14), que puede inhibir la protonólisis inicial y explicar así la ausencia del derivado de tetrahidrofurano entre los productos de reacción, como justificaremos después.

De forma similar a lo calculado para los procesos catalizados por Au(III) y Pd(II), la formación del intermedio de siete eslabones **IN**<sub>15-7</sub> ocurriría con la barrera energética más elevada de todas las rutas regioisómeras, siendo el intermedio correspondiente, el cicloaducto menos estable de entre los posibles regioisómeros. Mientras que los factores electrónicos nos informan de la alta barrera, la estructura distorsionada de **IN**<sub>15-7</sub>, justificaría la baja estabilidad termodinámica. Los enlaces del centro metálico con el átomo de oxígeno y C2 en **IN**<sub>15-7</sub>, obstruyen la disposición coplanar de los sustituyentes de la olefina, La y metilo (ángulo de torsión C<sub>METILO</sub>–C3–C2–La = 56.8°), mientras que cambia el plegamiento de anillo (igual que para **IN**<sub>1-7</sub>) para disminuir la congestión estérica en el aducto cíclico debido al grupo protector voluminoso. Adicionalmente, esta disposición aumenta la repulsión estérica entre el sustituyente metilo y el grupo protector. Alternativamente, se ha localizado una conformación relajada **IN**<sub>15-7</sub>' donde la ausencia de interacción La–O permite la disposición coplanar de los sustituyentes de la olefina (Figura V.15). Sin embargo, este intermedio es sólo 1 kcal mol<sup>-1</sup> más estable que **IN**<sub>15-7</sub>. La disposición conformacional involucra la relajación y apertura del ángulo de enlace C3–C4–C5 y el consiguiente cierre de los ángulos C3–C4–O<sub>TMS</sub> y C5–C4–O<sub>TMS</sub> aumentando las repulsiones estéricas entre el grupo protector, la β-lactama y el sustituyente C3 (Figura V.15).

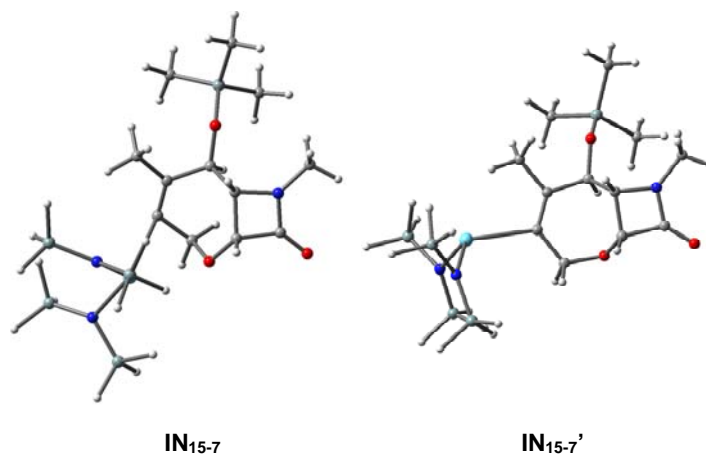
En la ciclación 6-exo, la estructura de transición **TS**<sub>15-6</sub> (que se alcanza con la distancia C–O más corta: 1.856 Å frente a 2.009 y 2.067 Å para **TS**<sub>15-5</sub> y **TS**<sub>15-7</sub>, respectivamente) es un complejo η<sup>2</sup> casi simétrico (C1–La = 2.855; C2–La = 2.810 Å). El cierre de anillo a través de la ruta 6-exo está estéricamente desfavorecido como resultado de interacciones repulsivas entre el sustituyente metilo y el catalizador (Figura V.14), lo que determina que esta vía esté menos favorecida cinéticamente que la vía 5-exo. De manera notable, ocurre un plegamiento del anillo para dar lugar a un intermedio cíclico en conformación de bote, **IN**<sub>15-6</sub>, que

permite la coodinación del complejo de lantano a ambos sustituyentes éteres ( $\text{La}-\text{O} = 2.973$  y  $\text{La}-\text{O}_{\text{TMS}} = 2.693$  Å). Este modo de coordinación junto con la coordinación  $\eta^3$ -alílica ( $\text{La}-\text{C1} = 2.777$ ,  $\text{La}-\text{C2} = 2.699$ ,  $\text{La}-\text{C3} = 2.928$  Å) estabiliza el fragmento de dihidropirano. Alternativamente, el cierre de anillo puede ocurrir a través de una aproximación *trans* del catalizador al grupo OTMS. Sin embargo, este paso es  $2 \text{ kcal mol}^{-1}$  menos favorable por la ausencia de interacción estabilizante entre el éter y el centro metálico. En resumen, la preferencia cinética para la formación de **IN**<sub>15-5</sub> es debida a efectos electrónicos, mientras que la preferencia termodinámica para la formación de **IN**<sub>15-6</sub> puede ser justificada por factores estéricos asociados con el modo de coordinación del catalizador. La evolución de cada intermedio heterocíclico es decisiva para explicar los resultados experimentales.



**Figura V.14.** Estructuras optimizadas para la hidroalcoxilación/ciclación del  $\gamma$ -alcohol I siguiendo los modos competitivos 5-*exo*, 6-*exo* y 7-*endo*. Para el intermedio

molecular **IN**<sub>15-5</sub>, se ha representado la estructura molecular con los radios atómicos de van der Waals. Las diferencias de energía libre se dan en kcal mol<sup>-1</sup>. Los H se han omitido por claridad



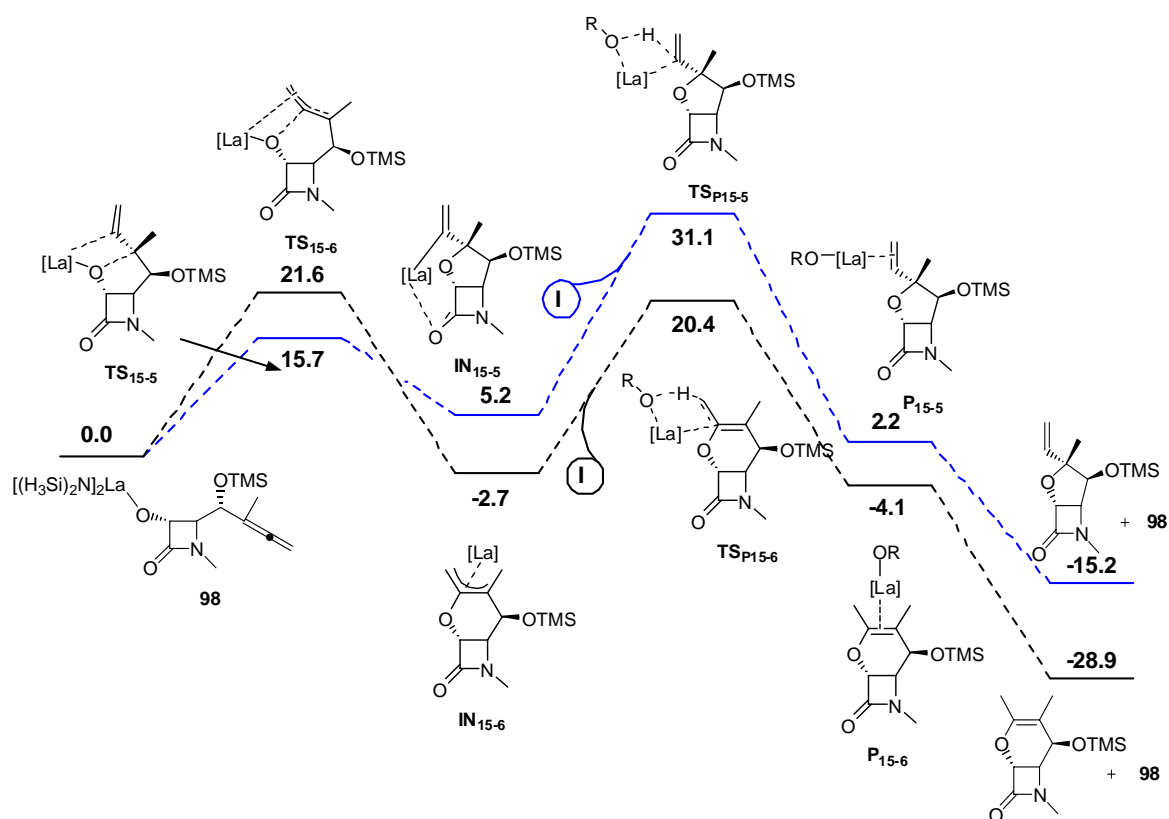
**Figura V.15.** Geometrías optimizadas para los confórmeros resultantes de una ox ciclación 7-*endo*

La ciclación va seguida por un proceso de protonólisis La–C, que regenera el catalizador y libera el producto cíclico. En este contexto, se pueden prever dos posibles rutas: 1) la protonólisis por el  $\gamma$ -aleno **I**, que conduce al respectivo cicloaducto y regenera **98** lo que permite reiniciar el ciclo catalítico; 2) protonólisis por la amina liberada, que termina el proceso y regenera la especie catalíticamente activa. Como se pone de manifiesto en la Figura V.14, la población termodinámica de **IN**<sub>15-7</sub> es prácticamente insignificante, debido a que se trata de una ciclación 7-*endo* altamente endotérmica. Como consecuencia, el camino de protonólisis para dar la tetrahidrooxepina queda bloqueado, independientemente de si la protonólisis es rápida o lenta. Por tanto centraremos la discusión en las rutas de transferencia de protón a través de los intermedios **IN**<sub>15-5</sub> y **IN**<sub>15-6</sub>.

Una segunda molécula de sustrato se coordina al lantano para formar el complejo **IN**<sub>P15-n</sub>, antes de la transferencia de protón desde el grupo hidroxilo a la especie de La. En estas condiciones, debería esperarse que cuanto mayor sea el impedimento estérico alrededor del centro metálico tanto más difícil será la transferencia. Esta transferencia de protón genera el complejo La–O que queda estabilizado por una interacción coordinante con el par de electrones sin compartir del oxígeno, que después de la disociación regenera la especie catalítica activa.



Teniendo esto en cuenta, en la protonólisis de los intermedios de cinco y seis eslabones **IN**<sub>15-5</sub> y **IN**<sub>15-6</sub>, la formación del aducto precursor **IN**<sub>P15-5</sub> y **IN**<sub>P15-6</sub> está impedido por  $\Delta G$  debido a que la estabilización entálpica no se compensa con la entrópica en la asociación bimolecular. Por tanto, nos centraremos en el aducto de ciclación como referencia. Para la protonólisis de la posición alílica externa de **IN**<sub>15-6</sub>, el grupo hidroxilo del sustrato entrante puede acceder fácilmente a la esfera de coordinación alrededor del centro metálico. Una estructura de estado de transición, **TS**<sub>P15-6</sub>, permite la ruptura simultánea del enlace O–H y la formación del enlace C–H de un modo asíncrono (1.161 frente a 1.406 Å) encontrándose esta ruta favorecida para la transferencia de protón. El estado de transición **TS**<sub>P15-6</sub> evoluciona al producto complejo **P**<sub>15-6</sub>, a partir del cual el esqueleto cíclico de tipo **89** se libera fácilmente por desplazamiento de una nueva molécula de sustrato **I**. La energía del estado de transición para la protonólisis del complejo **IN**<sub>15-6</sub> es 23.1 kcal mol<sup>-1</sup> (Figura V.16), y el producto **P**<sub>15-6</sub>, está estabilizado por 1.4 kcal mol<sup>-1</sup> con respecto a **IN**<sub>15-6</sub> (4.1 kcal mol<sup>-1</sup> con respecto a los reactivos). La entalpía de activación accesible ( $\Delta H^\#_{298} = 11.8$  kcal mol<sup>-1</sup>) en el paso de protonólisis está de acuerdo con un estado de transición concertado, con formación de enlace significativa para compensar la rotura de enlace simultánea. La gran entropía de activación negativa ( $\Delta S^\#_{298} = -28.6$  cal mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>) está de acuerdo con un estado de transición muy organizado en el que tiene lugar una pérdida significativa de grado de libertad interna por una asociación bimolecular. La liberación de los productos heterocíclicos por disociación del complejo es un proceso exotérmico. La transformación desde **I** al biciclo tipo **89** es exotérmica y está dirigida por una fuerza termodinámica de  $-30.8/-28.9$  mol<sup>-1</sup> ( $\Delta H/\Delta G$ ).



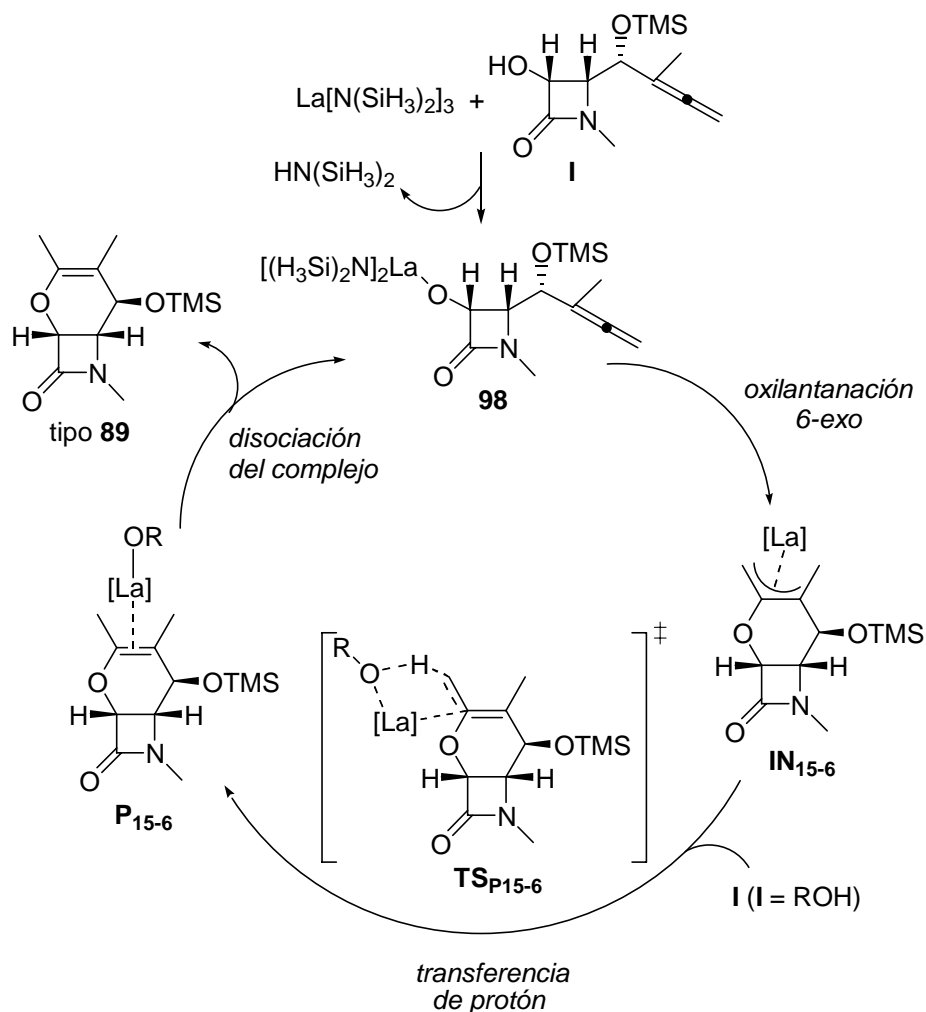
**Figura V.16.** Perfiles de energía libre [ $\text{kcal mol}^{-1}$ ] de la hidroalcoxilación/ciclación intramolecular del complejo alcóxido-La **98** al tetrahydrofurano de tipo **88** y tetrahidropirano de tipo **89**

Alternativamente, hemos investigado la protonólisis del intermedio de ciclación 5-exo **IN**<sub>15-5</sub>. La ruta regioisómera para la protonación está impedida cinéticamente de manera diferente a **IN**<sub>15-6</sub>, ya que el acceso del alcohol externo al centro metálico está complicado por la relativamente fuerte interacción con el átomo de oxígeno del carbonilo amídico en **IN**<sub>15-5</sub> (Figura V.14). Este intermedio presenta una estructura pseudotetraédrica alrededor del ión de  $\text{La}^{+3}$ , con los sustituyentes alqueno y carbonilo como ligandos ( $\text{La}-\text{C}2 = 2.606$  y  $\text{La}-\text{O} = 2.556$  Å), por lo que la aproximación eficiente del alcohol debe realizarse por el lado opuesto a la interacción  $\text{La}-\text{O}$ , y debe estar acompañada de una reorganización conformacional alrededor del metal, que debilita la interacción carbonílica. Además, el sustituyente metilo en C3 y el carbono terminal del alqueno C1 también ejercen un fuerte impedimento estérico. Por tanto, la energía de activación para alcanzar el estado de transición **TS**<sub>P15-5</sub> es alta ( $25.9 \text{ kcal mol}^{-1}$  desde **IN**<sub>15-5</sub>,  $31.1 \text{ kcal mol}^{-1}$

relativa a los reactivos), siendo esta estructura  $>10 \text{ kcal mol}^{-1}$  menos estable que **TS**<sub>15-6</sub> para la formación competitiva del dihidropirano tipo **89**.

La protonólisis del diastereómero **IN**<sub>15-5'</sub> también ha sido considerada pero el ataque del alcohol está inhibido por el grupo protector voluminoso (la barrera de activación es de  $30.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  desde **IN**<sub>15-5'</sub>) o alternativamente, por el carbono terminal del alqueno C1 (la barrera de activación es de  $28.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  desde **IN**<sub>15-5'</sub>), dependiendo del modo de aproximación. En consecuencia, estos hallazgos sugieren que, mientras que un modo 5-exo sería el camino de reacción preferente desde un punto de vista cinético, la etapa de protonólisis está inhibida por un alto impedimento estérico alrededor de los centros reactivos en el intermedio cíclico. Estos resultados muestran una total preferencia cinética para la formación competitiva del aducto cíclico de seis eslabones de tipo **89**, que presenta una fuerza termodinámica conductora más grande que la de la transformación del  $\gamma$ -alenol **I** al correspondiente biciclo tipo **88**. En relación con la segunda posible vía de protonólisis, es decir, la protonólisis a través de la amina liberada que terminaría el proceso y regeneraría el catalizador, la estructura de transición (N–H =  $1.213 \text{ \AA}$ , C–H =  $1.378 \text{ \AA}$ ) es solamente  $1.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  menos estable que la encontrada para el modo alternativo. En consecuencia, esta ruta no puede descartarse como un posible mecanismo operativo.

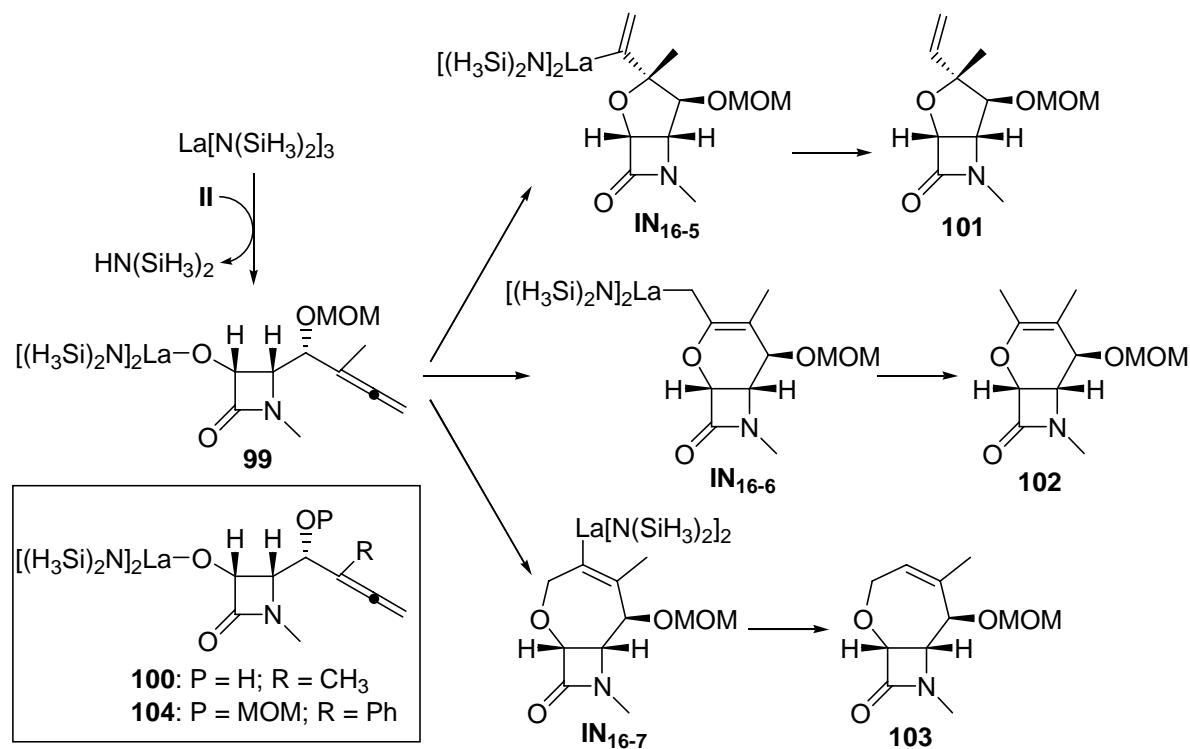
En el Esquema V.14 se recoge un mecanismo razonable para la conversión del  $\gamma$ -alenol **I** en el tetrahidropirano de tipo **89** catalizado por  $\text{La}[\text{N}(\text{SiH}_3)_2]_3$ . Primeramente, el precatalizador de lantano forma la especie intermedia alcóxido-lantano **98** por protonólisis del enlace  $\text{La}-[\text{N}(\text{SiH}_3)_2]_3$  por el alenol **I**. A continuación, este intermedio evoluciona por ataque del grupo alcóxido al carbono central del aleno, formándose un complejo  $\pi$  oxaleno-La **IN**<sub>15-6</sub> por una ciclación 6-exo. La intervención de una segunda molécula del alenol **I** permite la transferencia de protón para dar la especie **P**<sub>15-6</sub> a través del estado de transición **TS**<sub>15-6</sub>, que, finalmente, por disociación del complejo proporciona el oxaciclo de tipo **89** y regenera **98**, que reinicia de nuevo el ciclo catalítico.



Esquema V.14

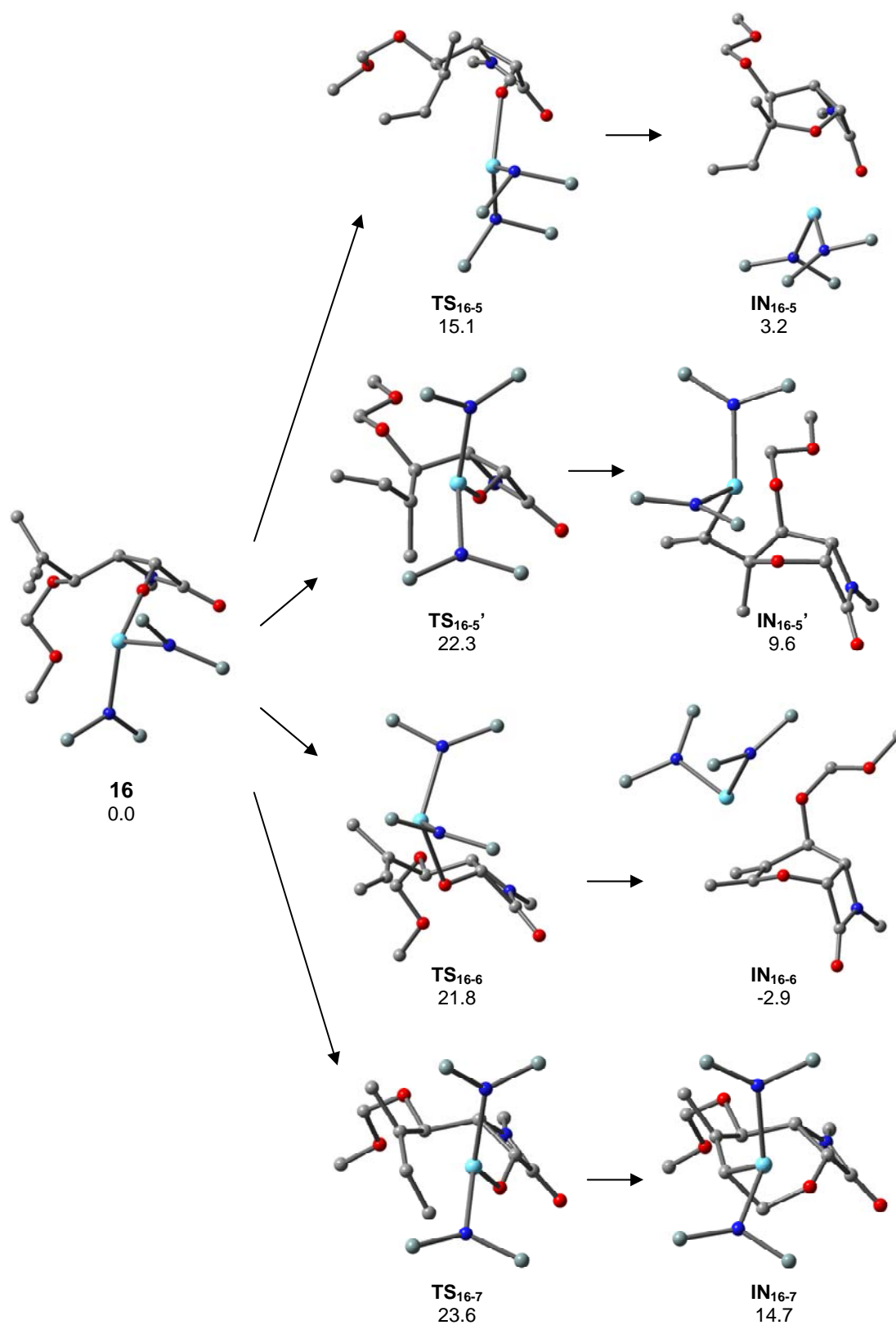
Para los  $\gamma$ -alenoles que presentan una funcionalidad metoximetiléter adicional se ha encontrado un resultado regioquímico muy diferente (Esquema V.7). El alenol **87b** se transforma exclusivamente en la tetrahidrooxepina no protegida **96** a través de una ciclación regioselectiva 7-*endo* en las condiciones catalíticas de lantano. Para intentar justificar los resultados experimentales, hemos llevado a cabo cálculos sobre un modelo, el complejo-La **99**, formado por protonólisis del  $\gamma$ -alenol **II**. Los perfiles de energía libre calculados para la ciclación siguiendo las diferentes rutas posibles (Esquema V.15) muestran la misma tendencia que para el complejo **98**, la ciclación 5-*exo* y la 6-*exo* son cinética- y termodinámicamente más favorables que la ruta 7-*endo* (Figura V.17), en desacuerdo con los resultados experimentales. Las estructuras optimizadas se recogen en la Figura V.17. Estos resultados nos llevan a suponer que la eliminación del grupo protector tiene lugar antes que la ciclación, relajando la

estructura del complejo reactivo y favoreciendo la formación del aducto de siete miembros frente a otras alternativas. Sin embargo, los cálculos predicen que el complejo no protegido **100** sufre una ciclación 7-*endo* superando una barrera de energía de 23.1 kcal mol<sup>-1</sup>, sólo 0.5 kcal mol<sup>-1</sup> más baja que la calculada para el modelo **99**.

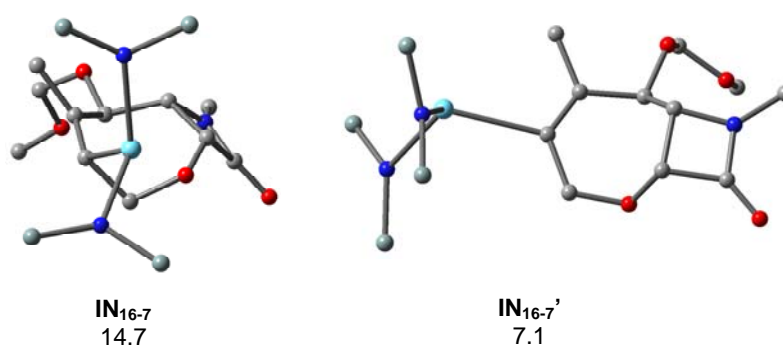


Esquema V.15

Como se describe más adelante, el intermedio cíclico 7-*endo* puede sufrir una reorganización conformacional al rotámero sin interacción La–O, que permite la reorganización coplanar de los sustituyentes de la olefina. Contrariamente a **98**, esta relajación conformacional a **IN<sub>16-7</sub>'** alcanza una estabilización de 7.6 kcal mol<sup>-1</sup> en relación con **IN<sub>16-7</sub>** debido a que el grupo protector se sitúa sin repulsiones estéricas después de la pertinente apertura de C3–C4–C5 y el cierre de los ángulos de enlace C3–C4–O<sub>MOM</sub> y C5–C4–O<sub>MOM</sub> en **IN<sub>16-7</sub>'** (Figura V.18). Además, este complejo  $\sigma\text{-}\eta^1$  muestra una geometría adecuada alrededor de los puntos reactivos para el subsiguiente ataque del alcohol en el paso de protonólisis. Para aclarar convenientemente esta cuestión, hemos calculado las energías para la etapa de protonólisis de los intermedios propuestos **IN<sub>16-5</sub>**, **IN<sub>16-6</sub>** y **IN<sub>16-7</sub>**.

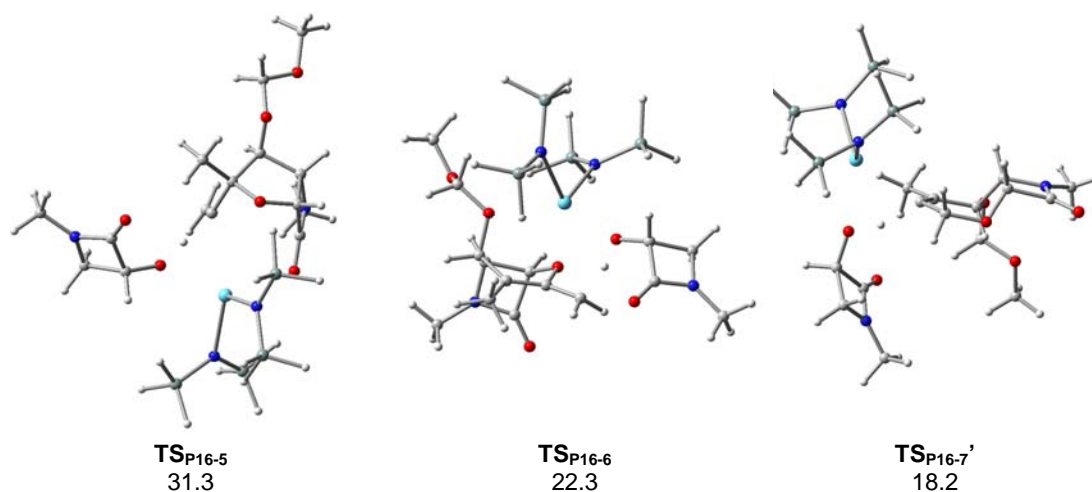


**Figura V.17.** Estructuras optimizadas de la hidroalcoxilación/ciclación del  $\gamma$ -aleno **II** siguiendo los modos competitivos 5-*exo*, 6-*exo* y 7-*endo*. Se dan las diferencias de energía libre en kcal mol<sup>-1</sup>. Los H se han omitido para una mayor claridad



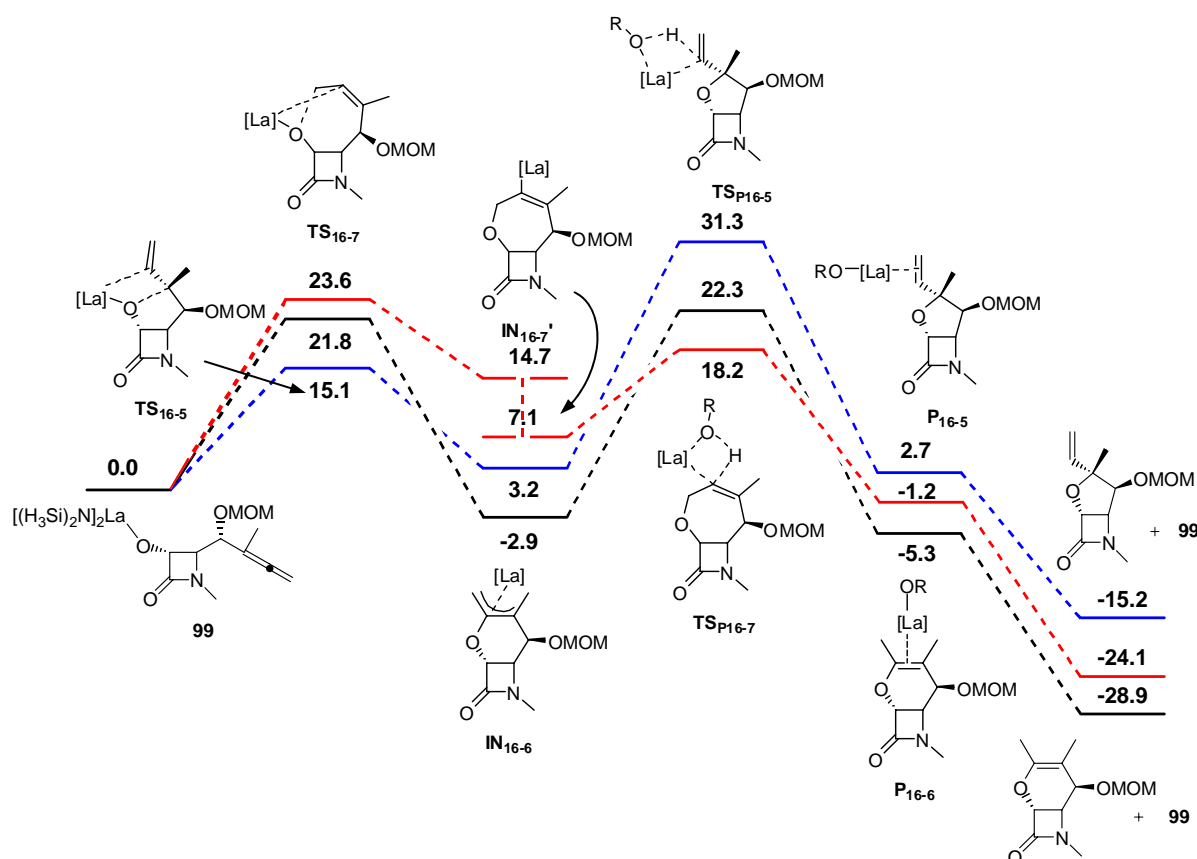
**Figura V.18.** Estructuras optimizadas para los conformeros de la ox ciclación 7-*endo* **IN<sub>16-7</sub>** y **IN<sub>16-7'</sub>**

Los cálculos predicen que el fragmento de tetrahydrofurano evoluciona por protonólisis mostrando una barrera de energía similar a la vista para el silil derivado (Figura V.19 y Figura V.20), mientras que el complejo  $\eta^3$  de dihidropirano sufre una protonólisis ligeramente menos favorable debido a la interacción La–O<sub>OMOM</sub> más fuerte en **IN<sub>16-6</sub>** (2.654 frente a 2.692 Å en **IN<sub>15-6</sub>**), que deja un centro metálico menos electrófilo para la subsiguiente interacción con el alenol **II**. De acuerdo con lo esperado, el esqueleto de tetrahydrooxepina sigue una protonólisis cinéticamente más accesible debido a la disminución de las repulsiones estéricas entre el alenol y el complejo La– $\sigma$ - $\eta^1$ . El alenol puede interactuar con el enlace La–C debido a la aproximación sin impedimento al plano  $\pi$  de **IN<sub>16-7'</sub>** (Figura V.19).



**Figura V.19.** Estructuras de transición optimizadas para la etapa de protonólisis

Por tanto, la compresión estérica aumenta la barrera de protonólisis e inhibe la formación de **101** y **102** a favor del aducto de tetrahidrooxepina **103**. En resumen, estos datos sugieren que la ciclación es sensible a factores electrónicos y estéricos en la hidroalcoxilación, pero los procesos de protonólisis son más dependientes de los efectos estéricos como resultado de la disposición de los sustituyentes en unos intermedios estructuralmente más congestionados. Esto explica los diferentes esquemas mecanísticos postulados por Marks,<sup>206</sup> quien defiende una inserción intramolecular lenta en el enlace lantánido-heteroátomo, y Tobisch,<sup>207</sup> que reivindica una protonación limitante del intermedio cíclico en procesos de hidroaminación/ciclación relacionados.



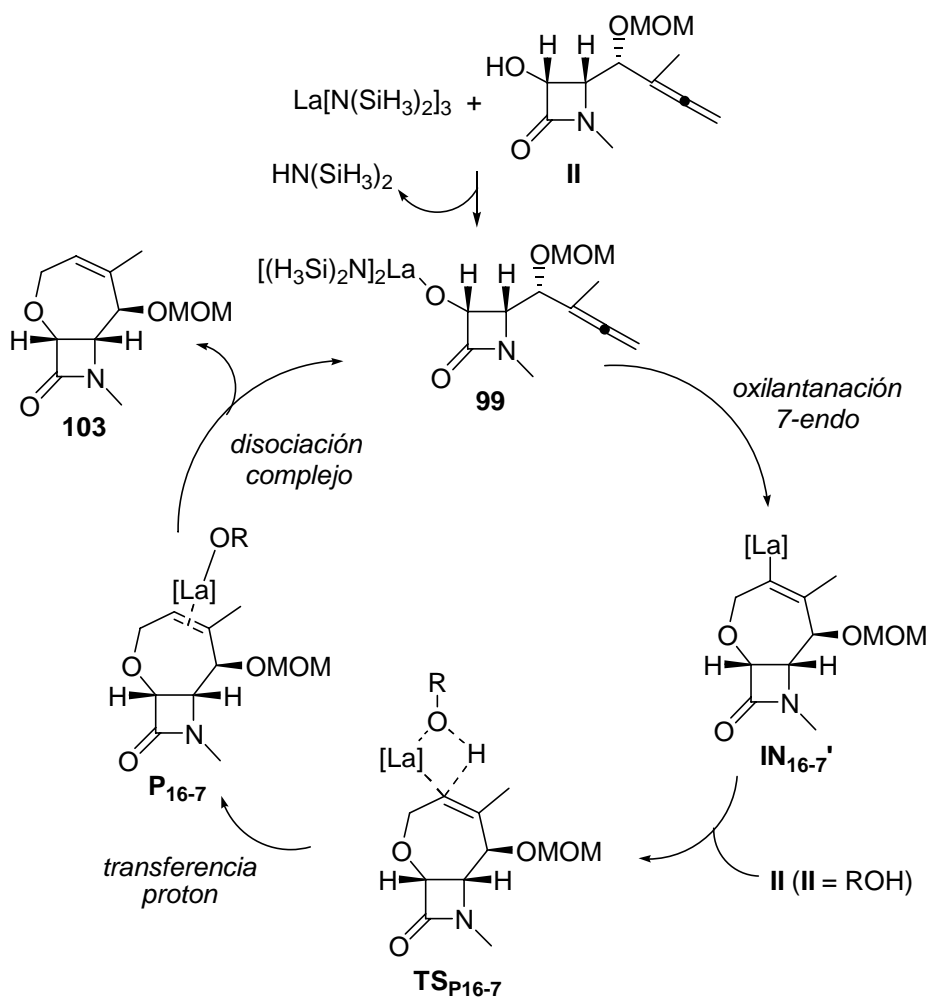
**Figura V.20.** Perfil de energía libre [kcal mol<sup>-1</sup>] de la hidroalcoxilación/ciclación intramolecular del complejo alcóxido-La **99**. Algunas estructuras se han omitido para una mayor claridad

<sup>206</sup> Véase referencia 203.

<sup>207</sup> Tobisch, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11979.



El ciclo catalítico propuesto para la conversión catalizada por  $\text{La}[\text{N}(\text{SiH}_3)_2]_3$  del  $\gamma$ -aleno **II** en la tetrahidroxepina fusionada **103** es el que se detalla en el Esquema V.16. Inicialmente, el precatalizador de La forma el complejo de alcóxido-La **99** por protonólisis del enlace  $\text{La}-[\text{N}(\text{SiH}_3)_2]_3$  por el aleno **II**. Después el enlace  $\pi$  distal del complejo de oxaleno-La se adiciona regioespecíficamente en la funcionalidad  $\text{La}-\text{O}$  de **99** para dar el intermedio de tetrahidroxepina **IN**<sub>16-7</sub>' a través de una ciclación 7-*endo*. La intervención de una segunda molécula del aleno **II** facilita la transferencia de protón para dar lugar a las especies **P**<sub>16-7</sub> a través del estado de transición **TS**<sub>P16-7</sub> que tras disociación libera el oxaciclo **103** y regenera **99**, que reinicia de nuevo el ciclo catalítico.



Esquema V.16

En claro contraste, la reacción catalizada por lantano del fenil-aleno **87e** dio lugar al triciclo **97** con buen rendimiento, y al dihidropirano **89b** como producto minoritario (Esquema V.7). De esta manera, una “pequeña” variación en la sustitución del aleno (Ph frente a Me) hace que se revierta la formación preferente del anillo de siete miembros. Para explicar este hecho inesperado, inicialmente se puede pensar que los factores electrónicos jueguen un papel importante dado que el sustituyente fenilo puede aumentar la electrofilia del carbono bencílico en comparación con grupo el metilo que es electrodador, lo que favorecería la ciclación 5-*exo* frente a la 7-*endo*. Sin embargo, los cálculos de propiedades electrónicas llevados a cabo para los complejos de La **99** y **104** (Esquema V.15), indican que las cargas atómicas para ambos  $\gamma$ -alenoles son similares (Tabla V.10); por tanto apuntan a una electrofilia similar en el átomo de carbono alénico C3. La diferencia en la reactividad deriva probablemente de efectos estéricos diferentes en ambos casos. En estas circunstancias, el grupo fenilo al ser más voluminoso debe conducir la reacción a través de un mecanismo diferente.

**Tabla V.10.** Cargas atómicas NPA para los complejos reactivos **99** y **104**

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	O	La	La[N(SiH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>
<b>99</b>	-0.612	+0.077	-0.079	+0.092	-0.021	+0.100	-1.158	+2.768	+0.914
<b>104</b>	-0.588	+0.092	-0.106	+0.103	-0.023	+0.101	-1.155	+2.762	+0.911

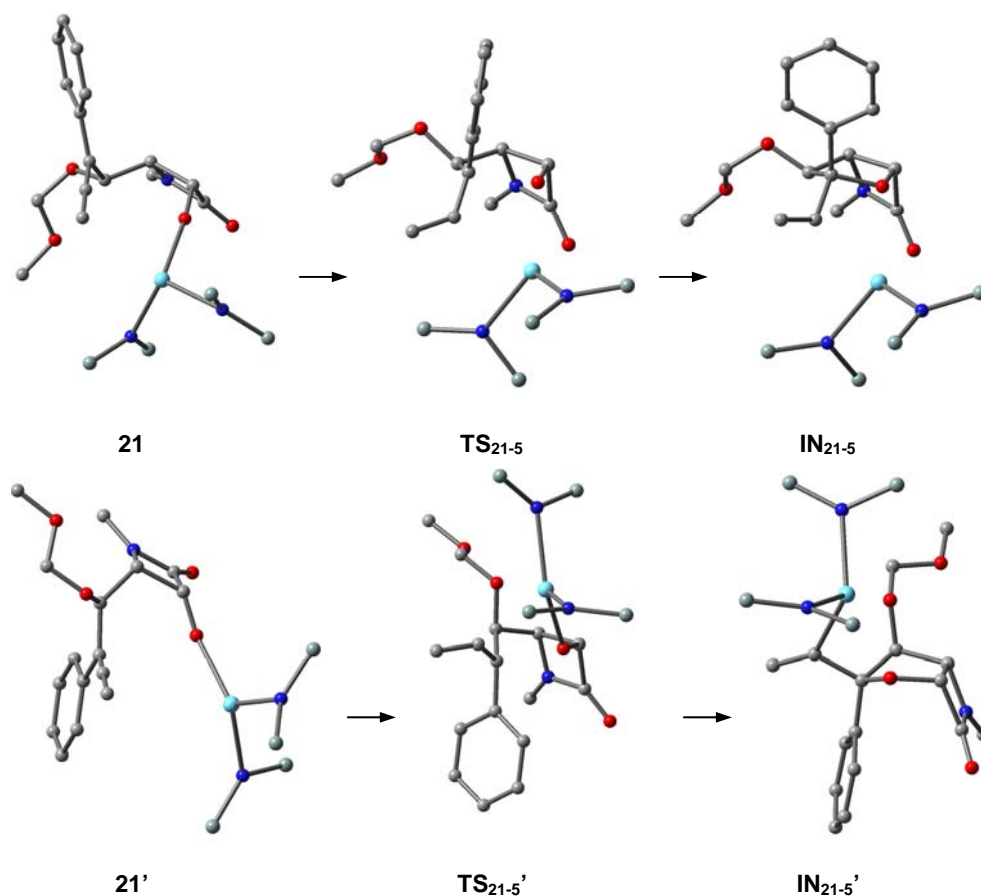
La formación del triciclo apunta hacia la formación inicial del aducto cíclico derivado de una ciclación 5-*exo*, siendo esta la ruta de ciclación preferente cinéticamente como se comentó anteriormente. Como se espera, los resultados computacionales predicen otra vez el mismo comportamiento que para **98** y **99**, una ciclación 5-*exo* cinéticamente favorecida. Las barreras de activación son ligeramente mayores que las predichas para el modelo simple **99** debido a los efectos estéricos del sustituyente alénico: las estructuras de transición para la ciclación 7-*endo* y 6-*exo*, **TS<sub>21-7</sub>** y **TS<sub>21-6</sub>** respectivamente, muestran que el fenilo está desviado del plano  $\pi$  del doble enlace C=C (27 y 23°) para aliviar las repulsiones estéricas con el grupo protector y los ligandos del catalizador. Estos efectos son los responsables del pequeño aumento de las barreras de energía. Hay que destacar que el complejo  $\eta^3$ -alílico **IN<sub>21-6</sub>** presenta una mayor estabilidad como consecuencia de la débil interacción La-fenilo. Por otro lado, la ciclación 5-

exo para **104** a través de una orientación *trans* del sustituyente alénico con respecto al grupo protector (a través de **TS**<sub>21-5</sub>) supone una barrera de energía de 1 kcal mol<sup>-1</sup> mayor que **99** debido a la compresión estérica del sustituyente alénico, mientras que la ciclación a través de una orientación *cis* (a través de **TS**<sub>21-5'</sub>) está cinéticamente favorecida con respecto a su análoga para **99**. El estado de transición se alcanza antes para **104** que para **99**, según sugieren las distancias de los enlaces formados (1.995 para **TS**<sub>21-5'</sub> y 1.970 Å para **TS**<sub>16-5'</sub>). Este comportamiento diferente proviene de las repulsiones estéricas entre el anillo aromático y el oxígeno del alcóxido, lo que induce la apertura del ángulo diedro C3–C4–C5–C6 (–33.9° para **TS**<sub>21-5'</sub>, –0.2° para **TS**<sub>16-5'</sub>) permitiendo una estabilización moderada de la interacción La–O<sub>MOM</sub> (2.943 para **TS**<sub>21-5'</sub>, 4.772 Å para **TS**<sub>16-5'</sub>) (Figura V.21). Estas observaciones indican que el efecto estérico introducido por el grupo fenilo permite introducir cambios en la posición del estado de transición en la coordenada de reacción.

Con respecto a la etapa de protonólisis, los perfiles de energía calculados (Figura V.22) revelan unas barreras de energía mayores para los heterociclos de seis y siete miembros en relación a sus análogos **99** debido al impedimento estérico del sustituyente fenilo con el protón entrante. Este efecto es mayor para **TS**<sub>P21-7</sub> (la barrera de energía se aumenta en 5 kcal mol<sup>-1</sup>) debido a la disposición del anillo aromático respecto al centro metálico y a la aproximación del H. En contraste, el anillo intermedio de cinco miembros sufre una protonólisis mostrando barreras de energía similares (para *cis* y *trans*) a las correspondientes para **99**.

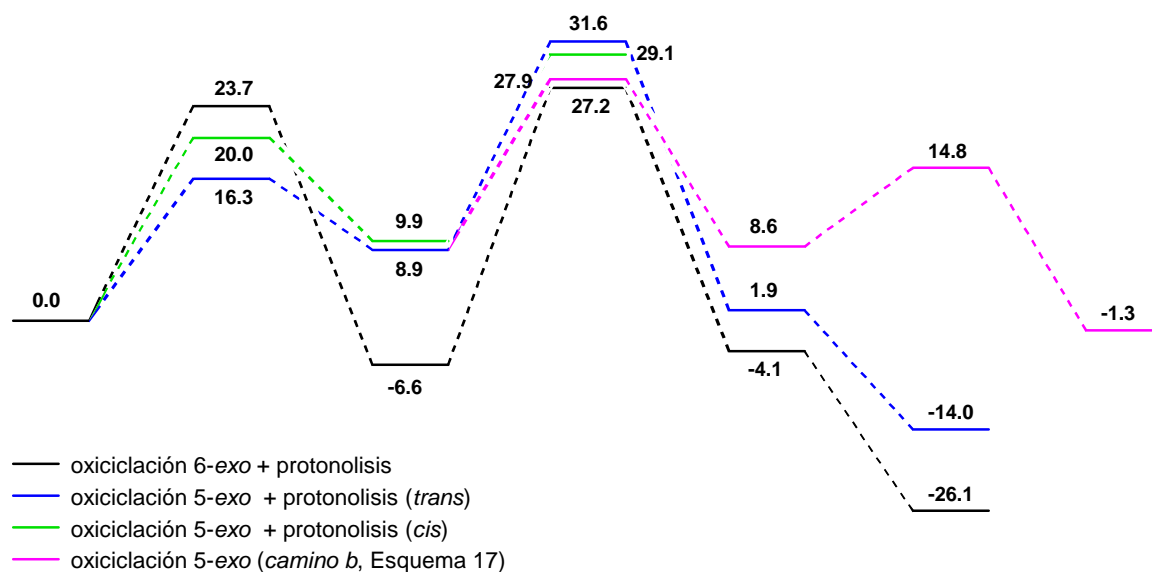
En conjunto, estos resultados sugieren la formación preferente del esqueleto de dihidropirano, lo que está en desacuerdo con la evidencia experimental ya que este se obtiene como producto minoritario. La formación del triciclo tipo **97** puede justificarse a través de las rutas propuestas en el Esquema V.17. De acuerdo con la ruta propuesta como camino *a*, una etapa de protonólisis desde el intermedio **IN**<sub>21-5'</sub> daría lugar al alqueno coordinado **IN**<sub>21-5'</sub> que podría evolucionar según una ox ciclación 4-*exo* a **IN**<sub>421-5'</sub> a través de la activación catalítica vía **IN**<sub>321-5'</sub>. La formación de **IN**<sub>21-5'</sub> y **IN**<sub>321-5'</sub> tiene lugar con barreras energéticas más bajas que la formación de **IN**<sub>21-5'</sub>, por lo que consideraremos que esta es la ruta operativa. Sin embargo, se nos plantean dos alternativas diferentes. Primeramente, **IN**<sub>421-5'</sub> puede sufrir una protonólisis fácilmente para dar lugar a **105**, debido a que los centros reactivos no estorban para la llegada del protón, mientras que la eliminación asistida por lantano del protón olefínico proporcionaría el

compuesto tipo **97** que implicaría una más alta compresión estérica. En segundo lugar, **IN3<sub>21-5'</sub>** puede evolucionar a través de una ox ciclación 5-*endo* para dar un intermedio menos tensionado de cinco miembros **IN5<sub>21-5'</sub>**. Los estudios teóricos han demostrado que la ciclación preferente es la *exo* frente a la *endo* (en general para dar los aductos cíclicos de cinco eslabones frente a los de seis) para una gran variedad de precursores insaturados y concluyen que la ciclación *endo* no parece beneficiosa para estabilizar la coordinación del centro metálico y el grupo exocíclico.<sup>208</sup> Sin embargo, la ciclación 5-*endo* que estamos estudiando puede beneficiarse de una tensión anular menor en relación a la ruta 4-*exo*. En efecto, los perfiles de energía calculados para ambos procesos revelan una cinética ligeramente preferente (por 1.1 kcal mol<sup>-1</sup>) para la formación de **IN5<sub>21-5'</sub>**.

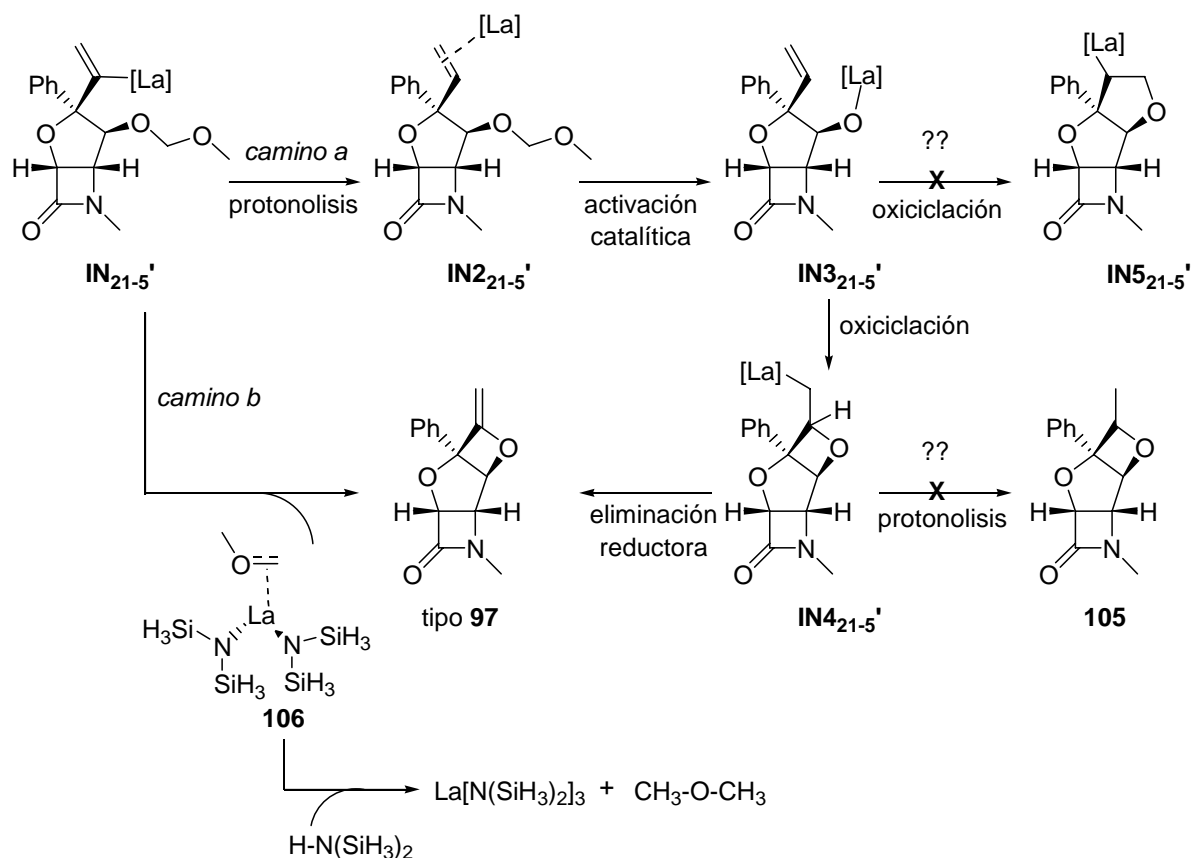


**Figura V.21.** Geometrías optimizadas para la ox ciclación 5-*exo*

<sup>208</sup> a) Véase referencias 206 y 208. b) Tobisch, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2520. c) Tobisch, S. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6372.

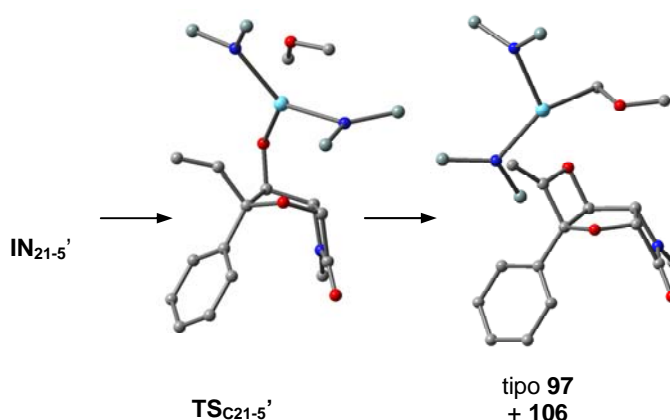


**Figura V.22.** Perfil de energía libre [kcal mol<sup>-1</sup>] de la hidroalcoxilación/ciclación intramolecular del complejo alcóxido-La **104**



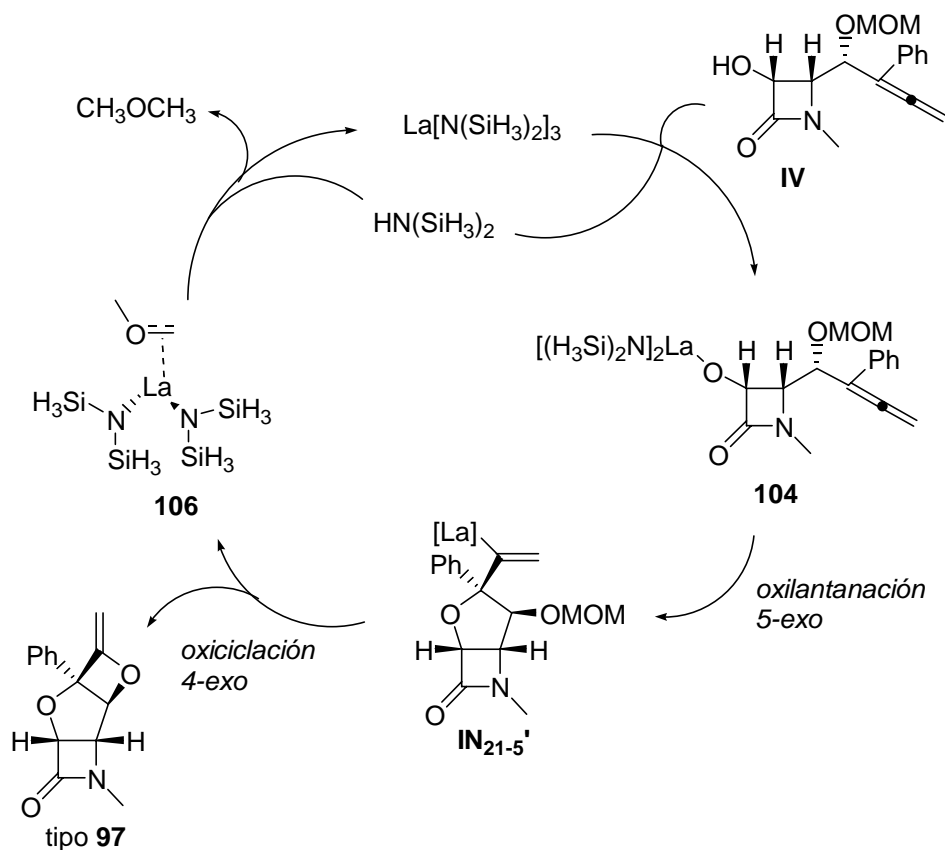
**Esquema V.17**

Estos resultados nos llevaron a proponer el camino *b*, donde una ox ciclación 4-exo directamente conduce al triciclo tipo **97** y al complejo de La **106**. La subsiguiente protonólisis, cinéticamente muy accesible, regenera el catalizador y libera dimetiléter. Esta ruta está caracterizada estructuralmente en la Figura 23. Debido a los efectos estéricos del sustituyente fenilo, la ox ciclación inicial a **IN**<sub>21-5'</sub> sitúa a los centros reactivos bastante cerca (2.714 Å) asegurándose una menor reorganización geométrica para alcanzar el estado de transición, **TS**<sub>C21-5'</sub> (C–O = 2.120 Å). Las cargas atómicas calculadas revelan un alto valor para el átomo de oxígeno (–0.678) y bajo para el átomo de carbono C2 (–0.586) que es lo observado en el complejo inicial **104** (Tabla V.10). La barrera de energía es ligeramente mayor que para la ruta alternativa (protonólisis del aducto de ciclación 6-exo). Este mecanismo sería favorable sobre otras rutas (Esquema V.17) y tiene lugar para la formación competitiva del fragmento tricíclico sobre otros aductos cíclicos de cinco y siete miembros.



**Figura V.23.** Geometrías optimizadas para la ox ciclación final al producto tricíclico

El ciclo catalítico propuesto para justificar la formación del producto tricíclico de tipo **97** es el que se recoge en el Esquema V.18.



Esquema V.18

En conclusión, partiendo de  $\gamma$ -alenoles enantioméricamente puros se ha llevado a cabo la preparación eficiente y regiodivergente de tetrahidrofuranos, dihidropiranos y tetrahidrooxepinas bicíclicas fusionadas al núcleo de  $\beta$ -lactama, que es el elemento estructural básico de un gran número de compuestos biológicamente activos. Por otro lado, se ha observado que el grupo protector metoximetilo no sólo enmascara una funcionalidad hidroxilo sino que puede modular la regioselectividad en la síntesis. Además, la regioselectividad en la reacción de cicloeterificación catalizada por La (5-*exo* frente a 7-*endo*) puede modularse variando la sustitución en el resto alénico (Ph frente a Me). De esta manera, es la primera vez que se describe que un sustrato alénico es capaz de dirigir la heterociclación en un sentido u otro. El estudio teórico ha permitido elucidar los mecanismos de los diferentes procesos observados y corroborar todos los resultados experimentales obtenidos.

### V.1.2. Reacciones de ox ciclación catalizadas por metales de los $\beta$ y $\gamma$ -aleno les derivados del D-glicer aldehído

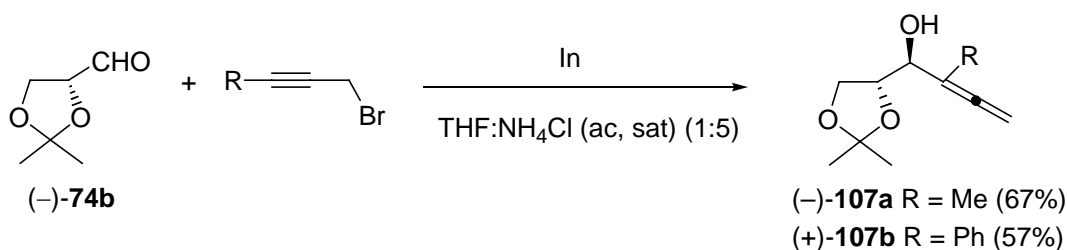
Son muy pocas las reacciones descritas en la literatura de heterociclación intramolecular catalizadas por metales que involucran  $\beta$ - y  $\gamma$ -aleno les. Las reacciones intramoleculares que sitúan el grupo reactivo a una distancia como para formar ciclos de cinco o seis eslabones, automáticamente deberían resolver los problemas de selectividad debido a que la formación de anillos de mayor número de eslabones es menos favorable. Como continuación del trabajo descrito anteriormente, que involucraba reacciones de heterociclación regioselectiva de  $\gamma$ -aleno les  $\beta$ -lactámicos, en este apartado, describiremos las reacciones de heterociclación catalizadas por metales de  $\beta$ - y  $\gamma$ -aleno les derivados del D-glicer aldehído, conduciendo a dihidropiranos y tetrahidrooxepinas enantiopuras. Estos éteres cíclicos se encuentran presentes como subunidades estructurales en productos naturales y se usan también como precursores en la síntesis de compuestos más complejos biológicamente activos.<sup>209</sup>

#### V.1.2.1. Preparación de los precursores de ciclación, $\beta$ - y $\gamma$ -aleno les derivados del D-glicer aldehído

Para preparar los  $\beta$ -aleno les **111** y  $\gamma$ -aleno les **112** enantiopuros precursores en nuestros estudios de ciclación, partimos del (*R*)-2,3-O-isopropilidenglicer aldehído **74b**. En primer lugar, sobre los compuestos **74b** se llevaron a cabo reacciones de alenilación regiocontrolada en condiciones tipo Barbier, utilizando indio como promotor metálico, bromuros de propargilo sustituidos (Me y Ph) y como disolvente una mezcla THF/NH<sub>4</sub>Cl (ac., sat.) (1:5), obteniéndose los  $\alpha$ -aleno les **107a** y **107b** con buenos rendimientos (Esquema V.19).

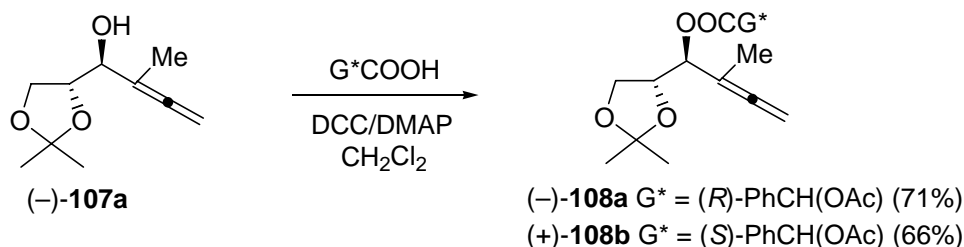
<sup>209</sup> Para revisiones recientes de piranos, véanse: a) Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045. b) Hepworth, J. D.; Heron, B. M. *Progress in Heterocyclic Chemistry* (Eds.: G. W. Gribble, J. A. Joule), Elsevier: Oxford, 2005, Vol. 17, pp 362–388. Para revisiones recientes de oxepinas, véanse: a) Snyder, N. L.; Haines, H. M.; Peczu, M. W. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9301. b) Bremner, J. B. *Progress in Heterocyclic Chemistry* (Eds.: G. W. Gribble, J. A. Joule), Elsevier: Oxford, 2004, Vol. 16, pp 431–450.





Esquema V.19

La alenilación del aldehído **74b**, tuvo lugar con total diastereoselectividad.<sup>210</sup> La configuración absoluta del centro carbinólico quiral del  $\alpha$ -alenol enantiopuro **107a** se determinó a partir de los acetilmandelatos, obtenidos por reacción del alcohol **107a** con los ácidos (*R*)- y (*S*)-acetilmandélicos. Los diastereómeros **108a** y **108b** han permitido asignar la configuración del centro estereogénico carbinólico del compuesto **107a** por comparación de los desplazamientos químicos en sus correspondientes espectros de <sup>1</sup>H-RMN (Esquema V.20). Se asume que dicha configuración es la misma para el  $\alpha$ -alenol **107b**.



Esquema V.20

En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del (*R*)-*O*-acetilmandelato **108a**, las señales de los protones del resto alénico están apantalladas con respecto a las mismas señales en el (*S*)-*O*-acetilmandelato **108b**, por efecto del grupo fenilo (Figura V.24). Sin embargo, en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del (*S*)-*O*-acetilmandelato **108b** las señales que están apantalladas por efecto del grupo fenilo son las de los protones

<sup>210</sup> El  $\alpha$ -alenol **(-)-107a** había sido preparado previamente como mezcla de regio- y diastereómeros utilizando química de estannanos: McCluskey, A.; Muderawan, I. W.; Muntari, D.; Young, J. J. *Org. Chem.* **2001**, 66, 7811.

correspondientes a la agrupación del dioxolano. Estos resultados experimentales concuerdan con una configuración *S* del nuevo centro carbinólico.

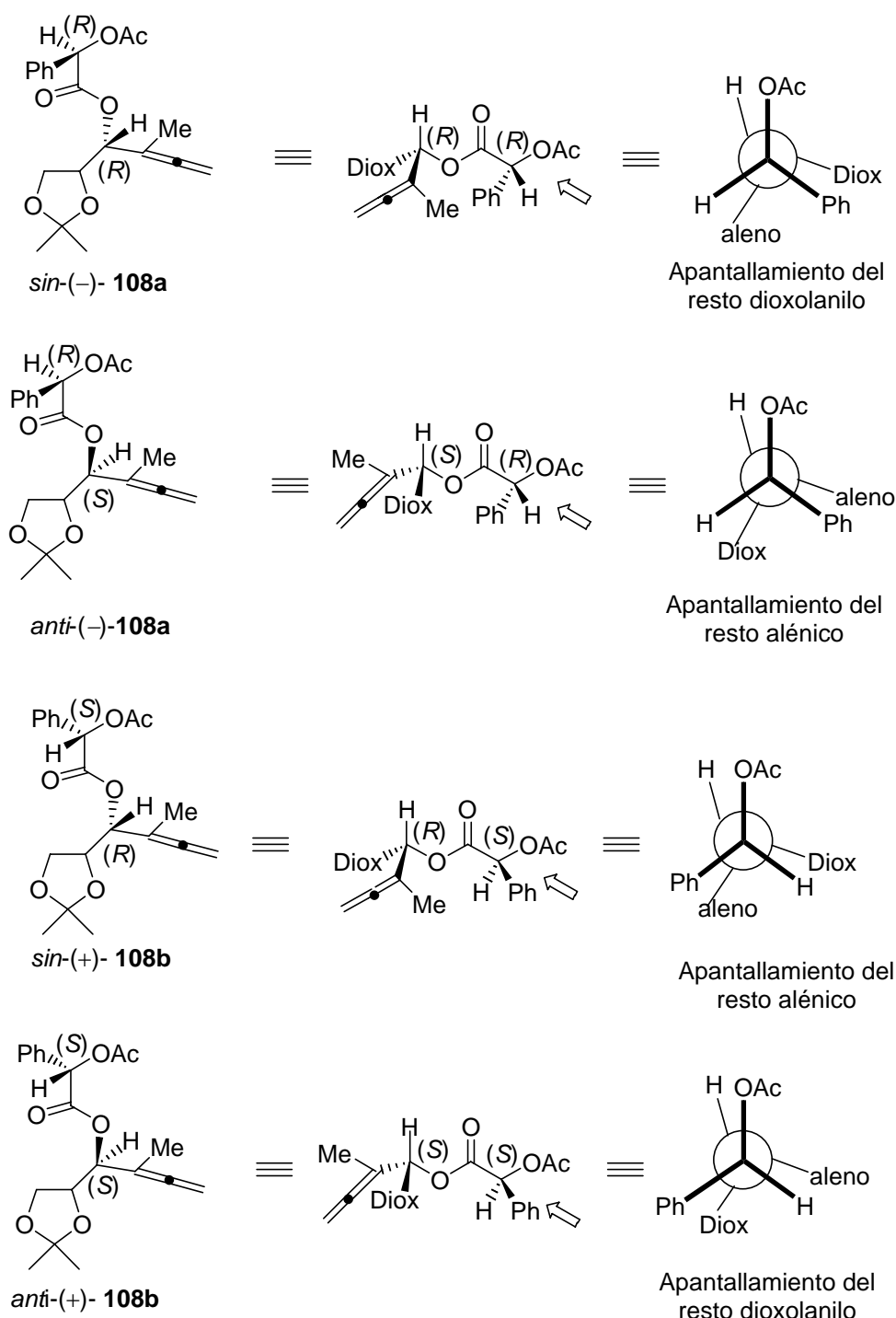
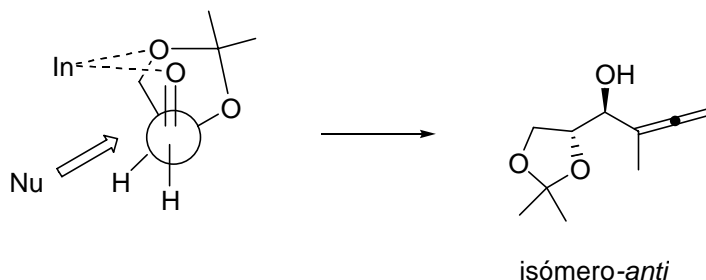


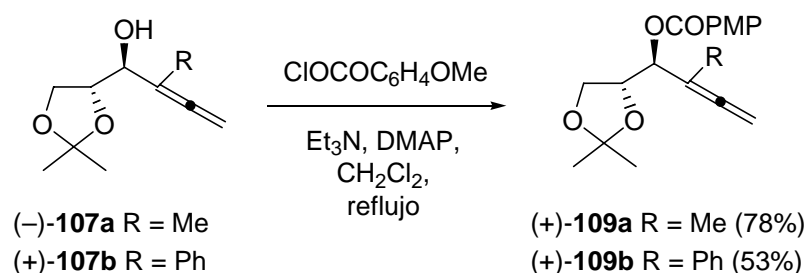
Figura V.24

El (*R*)-2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído **74b** contiene un sistema rígido de dioxolano. En la Figura V.25 se esquematiza el modelo estereoquímico propuesto para la alenilación del grupo formilo de **74b**.<sup>211</sup> Se postula la participación del átomo de oxígeno en  $\beta$  y el oxígeno carbonílico, no incluyendo complejación con el grupo  $\alpha$ -alcoxilo. Consecuentemente, el ataque del nucleófilo por la cara menos impedida generaría el alenol *anti*-**107a**.



**Figura V.25**

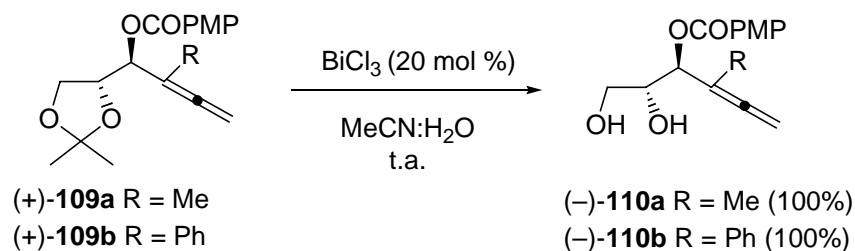
A continuación, los  $\alpha$ -alenoles **107** se protegieron a sus correspondientes *p*-metoxibenzoatos **109** según protocolos bien conocidos, para evitar que el grupo hidroxilo en la posición  $\alpha$  pudiera interferir en las reacciones de ciclación de los  $\beta$ - y  $\gamma$ -alenoles de interés, (Esquema V.21).



**Esquema V.21**

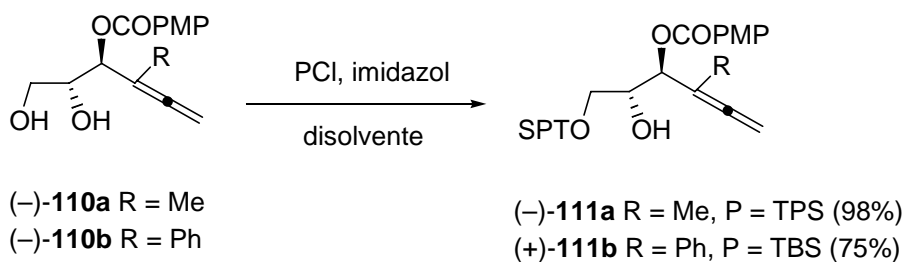
Seguidamente, los *p*-metoxibenzoatos **109** se convirtieron en los correspondientes dioles **110** en rendimientos cuantitativos por tratamiento con tricloruro de bismuto (Esquema V.22).

<sup>211</sup> Jurczak, J.; Pikul, S.; Barer, T. *Tetrahedron* **1986**, 42, 447.



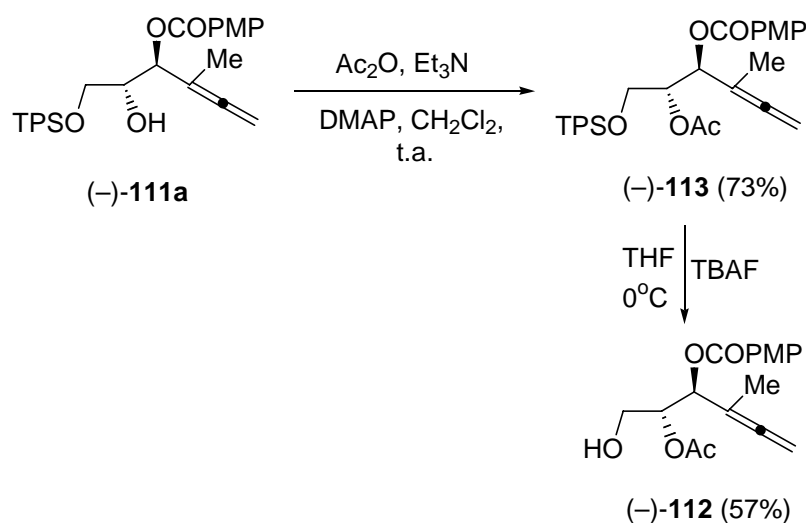
### Esquema V.22

Finalmente la protección selectiva del alcohol primario de los dioles **110** con un derivado de silicio condujo, respectivamente, a los  $\beta$ -alenoles **111a** y **111b**, que son los precursores directos sobre los que ensayaremos las reacciones de cicloeterificación (Esquema V.23).



### Esquema V.23

Por otra parte, el  $\gamma$ -aleno **112**, el otro precursor de ciclación, se obtuvo en dos etapas de reacción a partir del  $\beta$ -aleno **111a** a través de la protección inicial del alcohol secundario con anhídrido acético que proporcionó el acetato **113**, seguida de la desprotección selectiva del grupo sililado utilizando fluoruro de tetrabutilamonio (Esquema V.24).



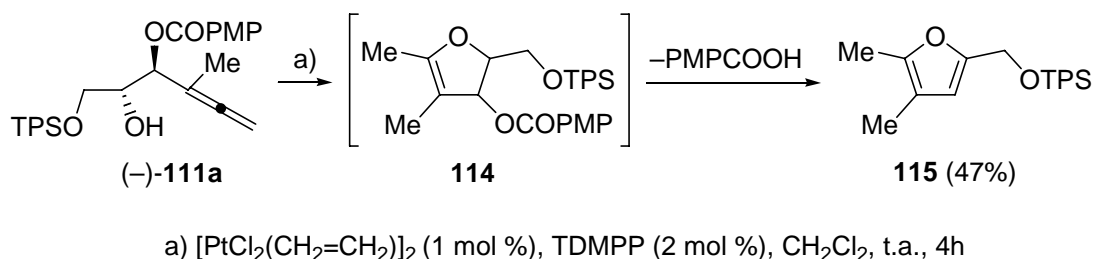
Esquema V.24

### V.1.2.2. Reacciones de cicloeterificación de $\beta$ -alenoles

Nuestro primer objetivo fue evaluar el efecto de diferentes metales en la reacción de hidroalcoxilación de los  $\beta$ -alenoles **111a** y **111b**. A pesar del precedente reciente sobre cicloisomerización de  $\beta$ -alenoles para dar dihidropiranos,<sup>212</sup> encontramos que las sales de Au(I) y Au(III) no fueron buenos precatalizadores para nuestros sustratos, ya que obteníamos reacciones muy sucias. No detectamos trazas de los oxaciclos esperados usando AuCl y AuCl<sub>3</sub> como catalizadores, tanto en presencia como en ausencia de aditivos. En vista de estos resultados negativos decidimos estudiar la ciclación 6-*endo* del  $\beta$ -aleno **111a** utilizando como catalizador [PtCl<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)]<sub>2</sub>.<sup>213</sup> Para nuestra sorpresa la reacción tomó un curso diferente al esperado al no observarse la formación del dihidropirano, y obtenerse, en cambio, un derivado de furano (Esquema V.25). Esta transformación puede justificarse a través de una ciclación 5-*exo* por ataque del grupo hidroxilo al carbono central del aleno para dar el dihidrofurano **114** que no se aísla, y que en las condiciones de reacción utilizadas se aromatiza al furano **115** por eliminación de ácido *p*-metoxibenzoico.

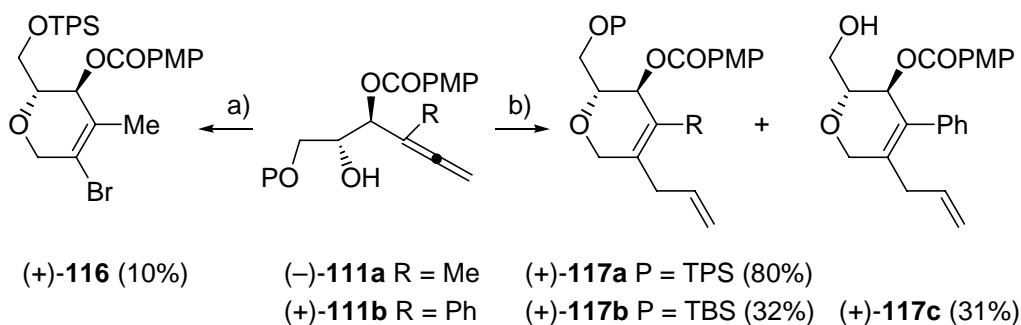
<sup>212</sup> a) Gockel, B.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4485. b) Zriba, R.; Gandon, V.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1482.

<sup>213</sup> Hasta donde nosotros conocemos la ciclación de  $\beta$ -alenoles nunca había sido descrita con catalizadores de Pt.



## Esquema V.25

Posteriormente ensayamos la reactividad de nuestros  $\beta$ -alenoles utilizando el sistema bimetalico Pd–Cu. Con este sistema catalítico, el  $\beta$ -aleno **111a** dio lugar a una mezcla compleja de reacción, incluyendo el bromodihidropirano **116** (rendimiento del 10%) (Esquema V.26). Afortunadamente, la reacción de ciclación/acoplamiento de los  $\beta$ -alenoles **111a** y **111b** con bromuro de alilo catalizada por Pd(II) condujo a la ox ciclación 6-*endo* para dar lugar a los dihidropiranos tetrafuncionalizados **117a** y **117b**, respectivamente (Esquema V.26). Junto con el compuesto **117b**, se obtuvo, asimismo, el alcohol dihidropiránico **117c**, procedente muy probablemente de la desprotección parcial del compuesto **117b**.



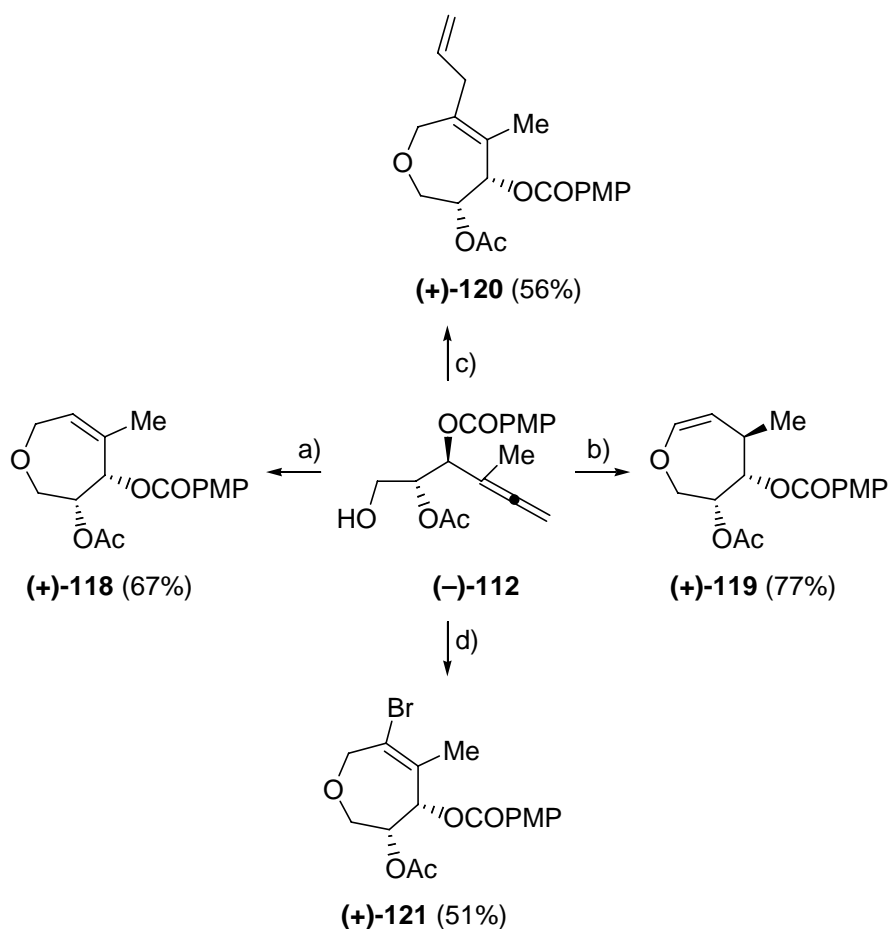
## Esquema V.26

### V.1.2.3. Reacciones de cicloeterificación de $\gamma$ -alenoles

Una vez exploradas las reacciones de ciclación de los  $\beta$ -alenoles **111**, decidimos estudiar las reacciones de heterociclación de los  $\gamma$ -alenoles **112** catalizadas por metales.

El tratamiento del  $\gamma$ -aleno **112** con  $\text{AgNO}_3$  en una mezcla THF– $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) a reflujo, condujo a las tetrahidrooxepinas **118**, con rendimiento moderado (38%). Por el contrario, cuando se utilizó  $\text{AuCl}_3$  como catalizador (5 mol%) la reacción de cicloisomerización resultó mucho más efectiva (67%) (Esquema V.27). La regioselectividad preferente *7-endo* observada en estos ensayos difiere de la *5-exo* descrita en la literatura para oxidaciones de  $\gamma$ -aleno catalizada por Au(III) (véase antecedentes generales), que conducía a 2-viniltetrahidrofuranos. Asimismo, se observó una regioselectividad similar cuando la reacción se llevó a cabo utilizando  $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$  como catalizador. Sin embargo, no se obtuvo el producto **118**, sino su isómero **119**. La conjugación del doble enlace con el par de electrones del átomo de oxígeno en las condiciones catalíticas de Pt debe promover la formación del producto **119**.

Por otro lado, la reacción entre el bromuro de alilo y el  $\gamma$ -aleno **112** catalizada por  $\text{PdCl}_2$  condujo a la tetrahidrooxepina tetrasustituída **120** con total regioselectividad (Esquema V.27). A continuación decidimos probar si el  $\gamma$ -aleno era capaz de reaccionar a través de una oxibromación catalizada por Pd(II). En este sentido, obtuvimos la bromotetrahidrooxepina **121** como único isómero y con buen rendimiento (Esquema V.27). Es interesante destacar el cambio de regioselectividad observado en la inserción del nucleófilo en nuestro caso con respecto a la regioselectividad que aparece descrita en la literatura para  $\gamma$ -aleno referibles. Por ejemplo, en nuestro caso obtenemos bromotetrahidrooxepinas en tanto que Bäckvall obtenía, en las mismas condiciones de reacción, bromoalquénil tetrahidrofuranos (véanse antecedentes generales).

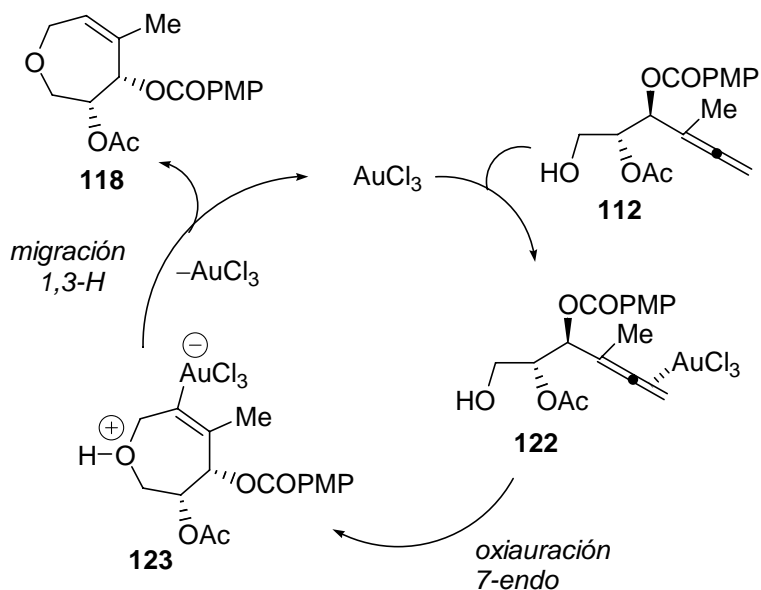


- a)  $\text{AuCl}_3$  (5 mol %),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 3h  
 b)  $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$  (1 mol %), TDMPP (2 mol %),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 2h  
 c) Bromuro de alilo,  $\text{PdCl}_2$  (5 mol %), DMF, t.a., 2h  
 d)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (7 mol %), LiBr,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN,  $\text{O}_2$ , t.a., 9h

### Esquema V.27

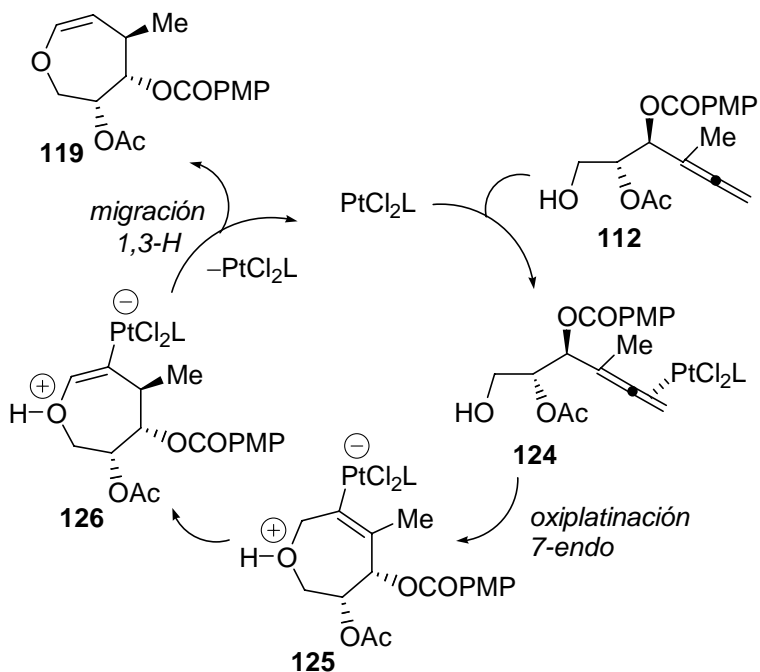
Una posible justificación mecanística que permitiría explicar la formación de la tetrahidrooxepina **118**, implicaría la formación inicial de un complejo  $\pi$  **122** por coordinación del tricloruro de oro al doble enlace terminal del  $\gamma$ -aleno **112**. Este complejo evolucionaría a través de una oxiauración regioselectiva 7-*endo* para formar la especie **123**, la cual después de desmetalación y posterior transferencia 1,3 de hidrógeno daría lugar al éter **118** y regeneraría el catalizador (Esquema V.28).





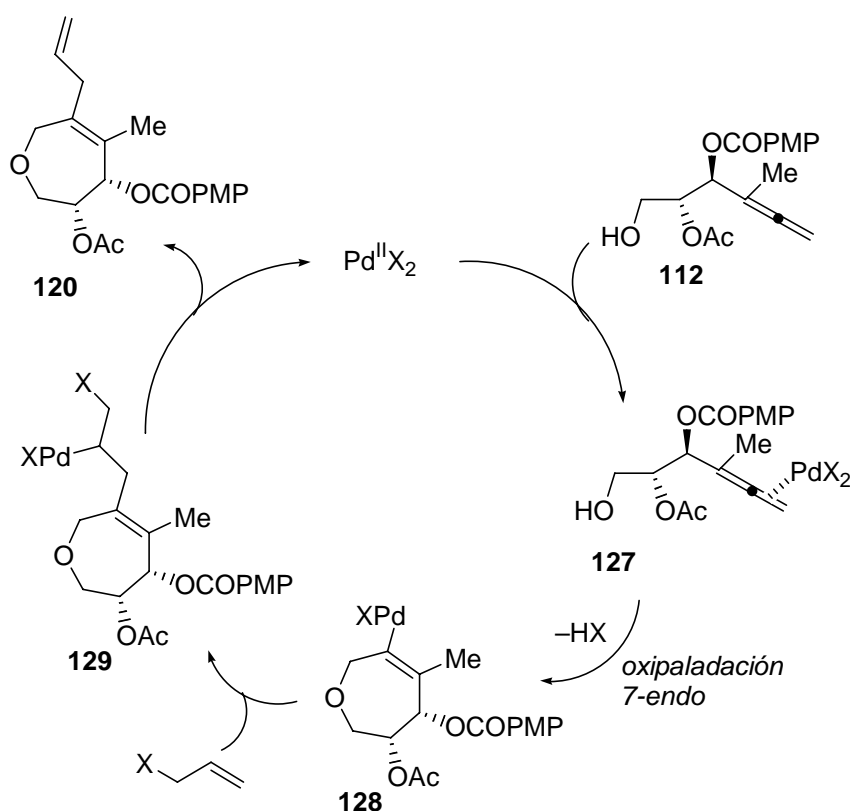
Esquema V.28

El Esquema V.29 muestra el mecanismo propuesto para explicar la formación del producto **119** a partir del  $\gamma$ -alenol **112** utilizando platino como catalizador. El ciclo catalítico es muy similar al propuesto para la catálisis por  $\text{AuCl}_3$ , siendo la etapa clave del proceso una oxiplatinación 7-*endo* que transforma el complejo **124** en el intermediario **125**.



Esquema V.29

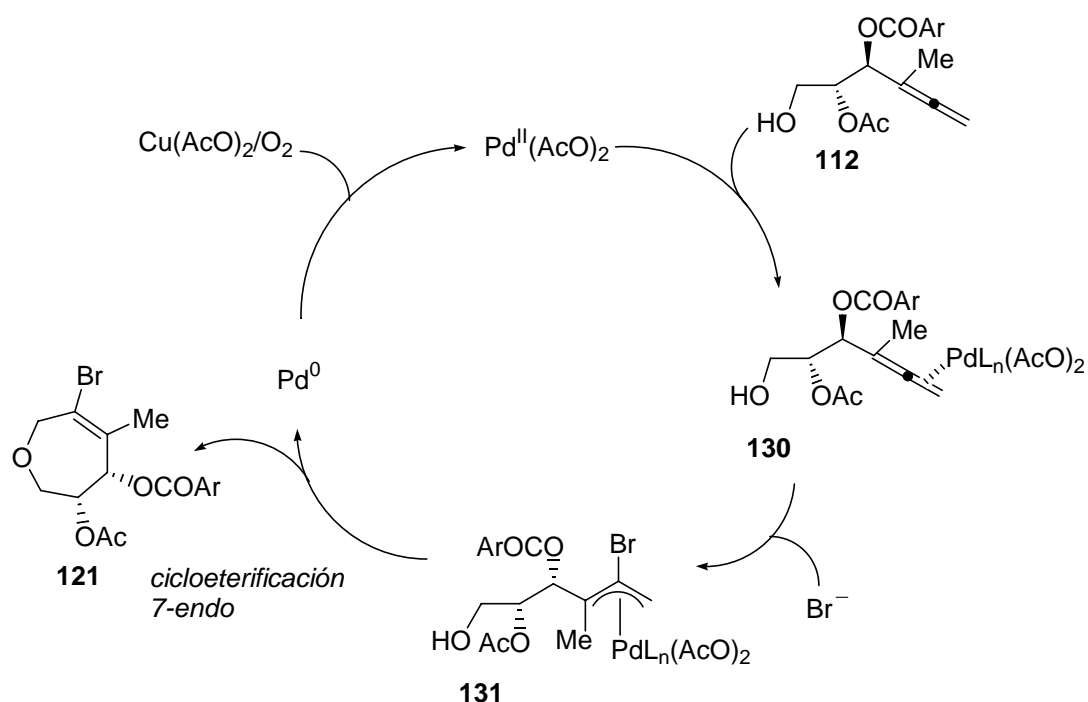
La regioselectividad de la reacción de ciclación/acoplamiento catalizada por Pd(II) del  $\gamma$ -aleno **112** con bromuro de alilo es similar a la selectividad observada para la secuencia de ox ciclación/acoplamiento de  $\alpha$ - y  $\beta$ -alenoles. De acuerdo con esta similitud, proponemos el mecanismo que se recoge en el Esquema V.30 para justificar la formación del compuesto **120**. Inicialmente la coordinación del Pd(II) daría lugar a un complejo alenopaladio **127**. Esta especie sufriría una cicloeterificación intramolecular para proporcionar la paladatetrahidrooxepina **128**, la cual reaccionaría con el bromuro de alilo formando el intermedio **129**, que tras deshalopaladación proporcionaría la tetrahidrooxepina **120**, a la vez que se regeneraría el catalizador de Pd(II).



Esquema V.30

En el Esquema V.31 se propone un mecanismo para justificar la formación del oxaciclo de siete eslabones **121**. Inicialmente se formarían las especies de ( $\pi$ -alil)paladio. El complejo alenilpaladio **130** sufriría un ataque nucleófilo por el bromuro para generar las especies  $\sigma$ -alilpaladio, que rápidamente evolucionarían al intermedio de ( $\pi$ -alil)paladio **131**. Seguidamente, una reacción de cicloeterificación intramolecular de este complejo conduciría a la formación de la

bromotetrahidrooxepina **121**. Finalmente, la oxidación in situ de Pd(0) a Pd(II) por acción del sistema  $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{O}_2$  completaría el ciclo catalítico.



**Esquema V.31**

La estructura cíclica del furano **115**, dihidropiranos **116** y **117** y tetrahidrooxepinas **118–121** se asignó gracias a experimentos de RMN tanto mono- como bidimensionales (HMQC, HMBC y COSY). La estereoquímica se determinó a partir de los valores de las constantes de acoplamiento entre los protones vecinales así como por experimentos NOESY-1D.

En resumen, las heterociclaciones regiocontroladas catalizadas por metales de  $\beta$ - y  $\gamma$ -alenoles derivados del D-gliceraldehído han proporcionado diferentes compuestos con estructuras novedosas de dihidropirano y tetrahidrooxepina en forma enantioméricamente pura.

### V.1.3. Estudio de las reacciones de adición nucleófila del tetrahidrotiofeno-3-carbaldehído

Con el fin de extender las reacciones de ox ciclación de  $\gamma$ -alenoles a otros sistemas, decidimos llevar a cabo reacciones de alenilación sobre un carbaldehído novedoso, el tetrahidrotiofeno-3-carbaldehído, al objeto de obtener  $\gamma$ -alenoles que serían sustratos susceptibles para llevar a cabo ensayos de ox ciclación utilizando diferentes metales. Sin embargo y debido al impedimento estérico y rigidez de este sistema no pudimos llevar a cabo este tipo de ciclaciones, por lo que no fue posible la obtención de oxaciclos fusionados al núcleo de tetrahidrotiofeno. A pesar de ello, nos pareció un sistema interesante para llevar a cabo estudios de reacciones de adición nucleófila con diferentes compuestos organometálicos.

Los tetrahidrotiofenos funcionalizados son sustratos importantes para estudios de actividad biológica,<sup>214</sup> y son también útiles como intermedios sintéticos para productos naturales y organocatalizadores.<sup>215</sup> Como consecuencia, el diseño de métodos prácticos que conduzcan a su síntesis resulta de gran interés. Por otro lado, el desarrollo de reacciones que impliquen la formación de nuevos enlace carbono-carbono, presenta un gran interés en síntesis orgánica. De entre las reacciones más importantes que conducen a la formación de enlaces

<sup>214</sup> a) Begley, T. P. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 15. b) Qiao, C.; Ling, K.-Q.; Shepard, E. M.; Dooley, D. M.; Sayre, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6206. c) Ward, T. R. *Chem.-Eur. J.* **2005**, 11, 3798. d) Fernandez-Mejía, C. *J. Nutr. Biochem.* **2005**, 16, 424. e) Zempleni, J. *Annu. Rev. Nutr.* **2005**, 25, 175. f) Gallienne, E.; Benazza, M.; Demailly, G.; Bolte, J.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4557. g) Page, P. C. B.; Vahedi, H.; Batchelor, K. J.; Hindley, S. J.; Edger, M.; Beswick, P. *Synlett* **2003**, 1022. h) Wirsching, J.; Voss, J.; Adiwidjaja, G.; Giesler, A.; Kopf, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1077. i) Ghavami, A.; Johnston, B. D.; Pinto, B. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2312. j) Chorghade, M. S.; Gurjar, M. K.; Palakodety, R. K.; Lalitha, S. V. S.; Sadalapure, K.; Adhikari, S. S.; Murugaiah, A. M. S.; Rao, B. V.; Talukdar, A.; Islam, A.; Hariprasad, C.; Rao, A. V. R. Patent Application WO 1999-US15050, CAN 132:93203; 1999. k) Tsygoanko, V. A.; Blume, Y. B. *Biopolim. Kletka* **1997**, 13, 484. l) Brånalt, J.; Kvarnström, I.; Svensson, S. C. T.; Classon, B.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4430. m) Ohtsuka, T.; Nakayama, N.; Itezono, Y.; Shimma, N.; Kuwahara, T.; Yokose, K.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1993**, 46, 18. n) Bagli, J. F.; Mackay, W. D.; Ferdinandi, E. *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 876.

<sup>215</sup> a) Williams, D. R.; Jass, P. A.; Tse, H. L. A.; Gaston, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4552. b) Zanardi, J.; Lamazure, D.; Minière, S.; Reboul, V.; Metzner, P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9083. c) Zanardi, J.; Lriverend, C.; Aubert, D.; Julienne, K.; Metzner, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5620. d) Julienne, K.; Metzner, P.; Henryon, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 731. e) Julienne, K.; Metzner, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4532. f) Li, A.-H.; Dai, L. X.; Hou, X. L.; Huang, Y.-Z.; Li, F.-W. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 489. g) Furukawa, N.; Sugihara, Y.; Fujihara, H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4222.

carbono-carbono se pueden destacar la alilación y la alenilación de aldehídos y cetonas con reactivos organometálicos. Por ejemplo, la utilización de condiciones de tipo Sakurai, Grignard y Barbier, son muy utilizadas para llevar a cabo reacciones de alilación<sup>216</sup> ó alenilación/propargilación<sup>217</sup> de carbonilos en las que la quimio- y regioselectividad de los alcoholes obtenidos depende de la naturaleza de los metales utilizados. Además, son muchos los esfuerzos que se han hecho en este campo para funcionalizar diferentes tipos de aldehídos; sin embargo, hasta donde nosotros sabemos, no se han descrito en la literatura este tipo de reacciones de adición al grupo aldehído del tetrahidrotiofeno-3-carbaldehído.

Las reacciones con compuestos organometálicos en medio acuoso presentan una serie de ventajas sintéticas: muchos grupos funcionales tales como hidroxilo, aminas y ácidos carboxílicos no requieren protocolos de protección-desprotección en estas reacciones y muchos compuestos solubles en agua no necesitan derivatizarse pudiendo ser usados directamente. Por otro lado, también presentan importancia debido a su potencial como procesos benignos (puesto que evita el uso de disolventes inflamables). Además, utilizando medio acuoso es más fácil conseguir una determinada reactividad y mayor selectividad que en condiciones anhidras. Existen dos protocolos diferentes para llevar a cabo reacciones de adición a un grupo carbonilo utilizando haluros orgánicos: el procedimiento de Grignard, donde el agente metálico es preformado y luego añadido al compuesto carbonílico, o las condiciones in situ de tipo Barbier, donde las especies organometálicas se forman en presencia del compuesto carbonílico. Continuando con nuestro interés por la síntesis de compuestos heterocíclicos de interés biológico potencial, en este Capítulo describiremos diferentes reacciones que permitan la incorporación regiocontrolada de nuevos sustituyentes en el anillo de tetrahidrotiofeno. En este contexto, en el presente trabajo se describe cómo

---

<sup>216</sup> a) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763. b) Roush, W. R.; Chemler, C. R. *Modern Carbonyl Chemistry*, Ed.: J. Otera, Wiley-VCH: Weinheim, 2000, Capítulo 11. c) Denmark, S. E.; Almstead, N. G. *Modern Carbonyl Chemistry*, Ed.: J. Otera, Wiley-VCH: Weinheim, 2000, Capítulo 10. d) Thomas, E. J. *Chem. Commun.* **1997**, 411. e) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 31. f) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207.

<sup>217</sup> a) Marshall, J. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8153. b) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3163. c) Yamamoto, H. *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed.: B. M., Trost, Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 2, Capítulo 1.3. d) Panek, J. S. *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed.: S. L., Schreiber, Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 1, p 595.

diferentes tetrahidrotiofenocarbaldehídos y una gran variedad de haluros orgánicos reaccionan bajo condiciones de tipo Barbier en medio acuoso.

#### V.1.3.1. Reacciones de alilación, bromoalilación y alenilación/propargilación de tetrahidrotiofeno-3-carbaldehídos

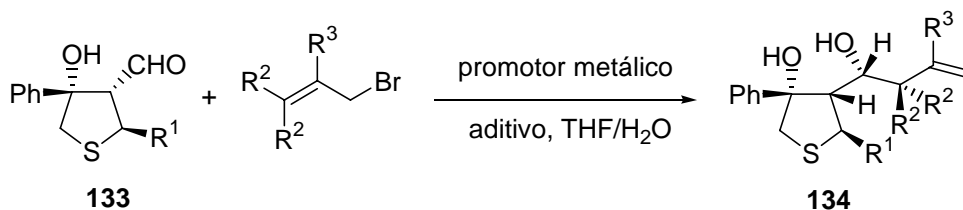
Como materiales de partida, se utilizaron los tetrahidrotiofeno-3-carbaldehídos **133a** y **133b** racémicos,<sup>218</sup> que se prepararon como diastereoisómeros puros a través de una reacción dominó aldólica tipo Michael usando prolina como catalizador.<sup>219</sup>

Como sustrato modelo se eligió el tetrahidrotiofeno-3-carbaldehído **133a**. En primer lugar se llevó a cabo el tratamiento del aldehído **133a** en un medio THF/H<sub>2</sub>O (1:1) con bromuro de alilo en presencia de indio y a temperatura ambiente, obteniéndose de forma totalmente regio- y diastereoselectiva el aducto **134a** con un rendimiento del 65% (Tabla V.11). La utilización de THF como codisolvente fue necesaria para aumentar la solubilidad tanto del material de partida como del producto final. La alilación promovida por estaño también condujo al alcohol homoalílico **134a** pero en bajo rendimiento (20%) (Tabla V.11). Se observó que el empleo de Zn como promotor metálico en las mismas condiciones también condujo al aducto **134a** como un solo isómero con buen rendimiento (64%) (Tabla V.11). La adición de cloruro de amonio al medio acuoso aceleró el proceso de forma notable. Sin embargo, en estas condiciones la utilización de indio como promotor metálico produjo un rendimiento ligeramente inferior. Afortunadamente, el aumento de la fuerza iónica del disolvente de la reacción aumentó el rendimiento de **134a** tanto para las reacciones llevadas a cabo con Zn como con Sn. De esta manera, el acoplamiento mediado por cinc entre el bromuro de alilo y el tetrahidrotiofeno-3-carbaldehído **133a** en un medio THF/NH<sub>4</sub>Cl (ac., sat.) condujo al aducto **134a** con un rendimiento razonable (74%). Asimismo, se obtuvieron resultados similares en las reacciones de alilación mediadas por metal usando el tetrahidrotiofeno-3-carbaldehído **133b** y los bromuros de prenilo y metalilo (Tabla V.11).

<sup>218</sup> En todo este trabajo utilizamos prolina como catalizador. Si hubiéramos utilizado (S)-2-[bis(3,5-bis(trifluorometil)-phenil)(trimetilsililoxi)metil]pirrolidina hubiéramos conseguido la síntesis asimétrica de los aldehídos precursores.

<sup>219</sup> Brandau, S.; Maerten, E.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14986.

**Tabla V.11.** Reacción de alilación de los tetrahidrotiofeno-3-carbaldehídos **133** en medio acuoso



CHO	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup>	Metal	Aditivo	t (h)	Producto	Rto(%)
<b>133a</b>	Me, H, H	In		1	<b>134a</b>	65
<b>133a</b>	Me, H, H	Sn		40	<b>134a</b>	20
<b>133a</b>	Me, H, H	Zn		2.5	<b>134a</b>	64
<b>133a</b>	Me, H, H	In	NH <sub>4</sub> Cl	0.5	<b>134a</b>	60
<b>133a</b>	Me, H, H	Sn	NH <sub>4</sub> Cl	14	<b>134a</b>	30
<b>133a</b>	Me, H, H	Zn	NH <sub>4</sub> Cl	0.75	<b>134a</b>	74
<b>133a</b>	Me, H, Me	Zn	NH <sub>4</sub> Cl	1.5	<b>134b</b>	55
<b>133a</b>	Me, Me, H	Zn	NH <sub>4</sub> Cl	2	<b>134c</b>	48
<b>133b</b>	<i>i</i> -Pr, H, H	Zn	NH <sub>4</sub> Cl	1.5	<b>134d</b>	62
<b>133b</b>	<i>i</i> -Pr, H, Me	Zn	NH <sub>4</sub> Cl	24	<b>134e</b>	51
<b>133b</b>	<i>i</i> -Pr, Me, H	Zn	NH <sub>4</sub> Cl	20	<b>134f</b>	51

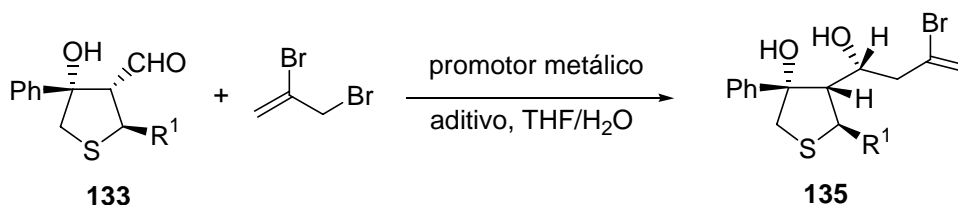
En contraste con la reacción de alilación, la reacción análoga de bromoalilación ha sido muy poco estudiada,<sup>220</sup> a pesar de que conduce a intermediarios sintéticos muy útiles como son los alcoholes bromoalílicos.<sup>221</sup> Teniendo en cuenta los resultados arriba comentados, decidimos introducir el sustituyente bromoalquenilo en el anillo de tetrahidrotiofeno a través de una reacción de bromoalilación en condiciones de tipo Barbier en medio acuoso y promovida por cinc a partir del tetrahidrotiofeno-3-carbaldehído **133a**.

<sup>220</sup> a) Trost, B. M.; Coppola, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6879. b) Mandai, T.; Nokami, J.; Yano, T.; Yoshinaga, Y.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 172. c) Kurosu, M.; Lin, M.-H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12248. d) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 826.

<sup>221</sup> a) Trost, B. M.; Corte, J. R.; Gudiksen, M. S. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3662. b) Crimmins, M. T.; She, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12790. c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2713.

Desafortunadamente, cuando llevamos a cabo la reacción del aldehído **133a** con 2,3-dibromopropeno en presencia de cinc en medio acuoso y THF, no se formó el correspondiente producto bromoalquilado, incluso después de cuatro días de reacción (Tabla V.12). A continuación, decidimos explorar diferentes mediadores metálicos (indio, manganeso y estaño). El alcohol bromoalílico **135a** se obtuvo a través de una reacción de bromoalilación mediada por estaño pero en bajo rendimiento (20%). Por el contrario, no se observó nada del producto de acoplamiento cuando se utilizó indio o manganeso como promotor metálico. Gracias a la incorporación de aditivos en el medio acuoso pudimos aumentar la conversión y el rendimiento en la reacción de bromoalilación mediada por estaño. La adición de cloruro amónico al medio acuoso en presencia de estaño, 2,3-dibromopropeno y tetrahidrotiofeno-3-carbaldehído **133a** fue efectiva, obteniéndose el aducto **135a** con un 35% de rendimiento después de dos días de reacción. Este hecho nos llevó a investigar diferentes ácidos de Lewis ó ácidos próticos como aditivos. Cuando la reacción del aldehído **133a** mediada por estaño en un medio THF/H<sub>2</sub>O(1:1) y alcohol bromohomoalílico se llevó a cabo en presencia de HBr se obtuvo el alcohol **135a** con un rendimiento del 39% tras dos días de reacción. La adición de tricloruro de bismuto ó tetracloruro de hafnio al medio acuoso no sólo disminuyó el tiempo de reacción necesario para obtener el alcohol bromoalílico sino que también aumentó el rendimiento de la reacción. También se estudió el efecto de la cantidad de 2,3-dibromopropeno en la conversión así como en el rendimiento de la reacción, encontrándose que la eficiencia del proceso aumentaba al aumentar la relación molar entre el derivado dibromado y el estaño desde 1:1 hasta 2:1.

**Tabla V.12.** Reacción de bromoalilación de los tetrahidrotiofeno-3-carbaldehídos **133** en medio acuoso





CHO	R <sup>1</sup>	Metal	Aditivo	t (h)	Producto	Rto (%)
<b>133a</b>	Me	Zn		96	<b>135a</b>	
<b>133a</b>	Me	In		96	<b>135a</b>	
<b>133a</b>	Me	Mn		96	<b>135a</b>	
<b>133a</b>	Me	Sn		96	<b>135a</b>	20
<b>133a</b>	Me	Sn	NH <sub>4</sub> Cl	48	<b>135a</b>	35
<b>133a</b>	Me	Sn	HBr	48	<b>135a</b>	39
<b>133a</b>	Me	Sn	HfCl <sub>4</sub>	24	<b>135a</b>	52
<b>133a</b>	Me	Sn	BiCl <sub>3</sub>	24	<b>135a</b>	55
<b>133b</b>	<i>i</i> -Pr	Sn	BiCl <sub>3</sub>	22	<b>135b</b>	49

Una vez establecidas las mejores condiciones para llevar a cabo las reacciones de alilación y bromoalilación, decidimos introducir el grupo propa-1,2-dienilo en la posición C3 del tetrahidrotiofeno, ya que el tetrahidrotiofeno con este grupo, podría a su vez funcionalizarse a través de reacciones de heterociclación catalizadas por metales de transición para dar lugar a tetrahidrotiofenos sustituidos con diferentes oxaciclos de cinco eslabones consiguiendo así mayor variedad estructural.

A continuación decidimos evaluar la reacción de alenilación sobre los tetrahidrotiofeno-3-carbaldehídos **133** en condiciones de tipo Barbier, para lo que llevamos a cabo estudios de la regioquímica de la reacción. No es fácil controlar la regioselectividad entre propargilación y alenilación en condiciones tipo Barbier y utilizando haluros propargílicos. Se ha propuesto que la reacción de bromuros de propargilo con metales genera un equilibrio entre las especies alenil y propargil organometálicas.<sup>222</sup> Esta reorganización metalotrópica es la causa de que en algunas ocasiones la reacción tenga lugar con una pobre regioselectividad originando mezcla de productos, debido a que ambas especies organometálicas pueden reaccionar con el grupo carbonilo. La posibilidad de modular la síntesis hacia la especie final alénica o propargílica supuso un hecho importante en la síntesis orgánica. En este sentido, cabe destacar a Marshall y col. que describieron la preparación de alcoholes homopropargílicos y alénicos a partir de reactivos de alenilindio ó propargilestaño; y a Loh y col. que describieron la síntesis

<sup>222</sup> Kim, S.; Lee, K.; Seomoon, D.; Lee, P. H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2449.

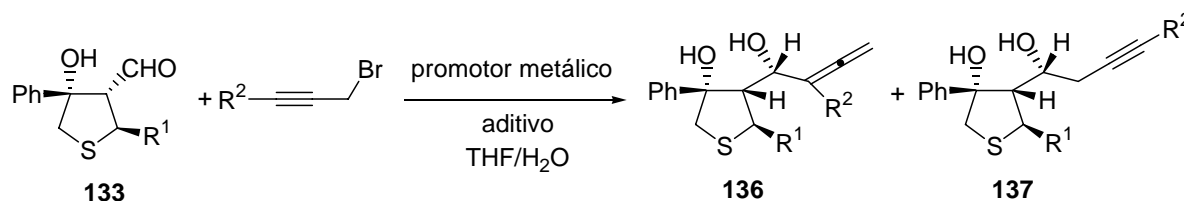
regioselectiva de alcoholes alénicos y homopropargílicos a través de reacciones mediadas por indio entre bromuros trialquilsililpropargílicos y aldehídos.<sup>223</sup>

Con el objetivo de poder controlar la regioquímica de la reacción se ha llevado a cabo un estudio de la reacción de alenilación en medio acuoso mediada por metales entre los aldehídos **133** y bromuros de 2-propinilo con diferentes sustituyentes en la posición C3 del mismo. Desafortunadamente, la reacción entre los carbaldehídos **133** y el bromuro de propargilo en medio acuoso y utilizando diferentes metales y condiciones experimentales condujo a una mezcla compleja de productos. Por ese motivo decidimos explorar esta misma reacción pero utilizando bromuros de propargilo sustituidos en la posición terminal. De esta manera, la reacción entre el tetrahidrotiofeno-3-carbaldehído **133a** y el 1-bromo-2-butino, en medio acuoso y utilizando cinc como promotor metálico, condujo al  $\alpha$ -alenol deseado **136a**; sin embargo la regioselectividad obtenida en el proceso fue baja debido a que también se obtuvo el alcohol homopropargílico **137a** en cantidad apreciable (**136a:137a**=80:20) (Tabla V.13). La correspondiente reacción de alenilación mediada por estaño tuvo lugar con buen rendimiento, pero su interés sintético disminuyó al comprobarse que se obtenía una baja regioselectividad (75:25) de los compuestos alénico y propargílico (Tabla V.13). Por el contrario, la reacción de alenilación mediada por indio usando bromuros de propargilo sustituidos tanto por restos alifáticos como aromáticos, procedió con excelente regioselectividad a favor de los compuestos alénicos. Además, esta reacción transcurría de forma más rápida, cuando se utilizaba cloruro amónico como aditivo (Tabla V.13). Las reacciones promovidas por indio entre los tetrahidrotiofeno-3-carbaldehídos **133** y 1-bromo-2-butino ó 1-bromo-3-fenil-2-propino condujeron a los  $\alpha$ -alenoles **136** como únicos productos de forma totalmente regio- y diastereoselectiva. Los resultados se recogen en la Tabla V.13.

---

<sup>223</sup> a) Marshall, J. A.; Maxson, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 630. b) Marshall, J. A.; Yanik, M. M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3798. c) Marshall, J. A.; Grant, C. M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 696. d) Marshall, J. A.; Yu, R. H.; Perkins, J. E. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5550. e) Lin, M.-J.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13042.

**Tabla V.13.** Reacción de alenilación regioselectiva de los tetrahidrotiofeno-3-carbaldehídos **133** en medio acuoso

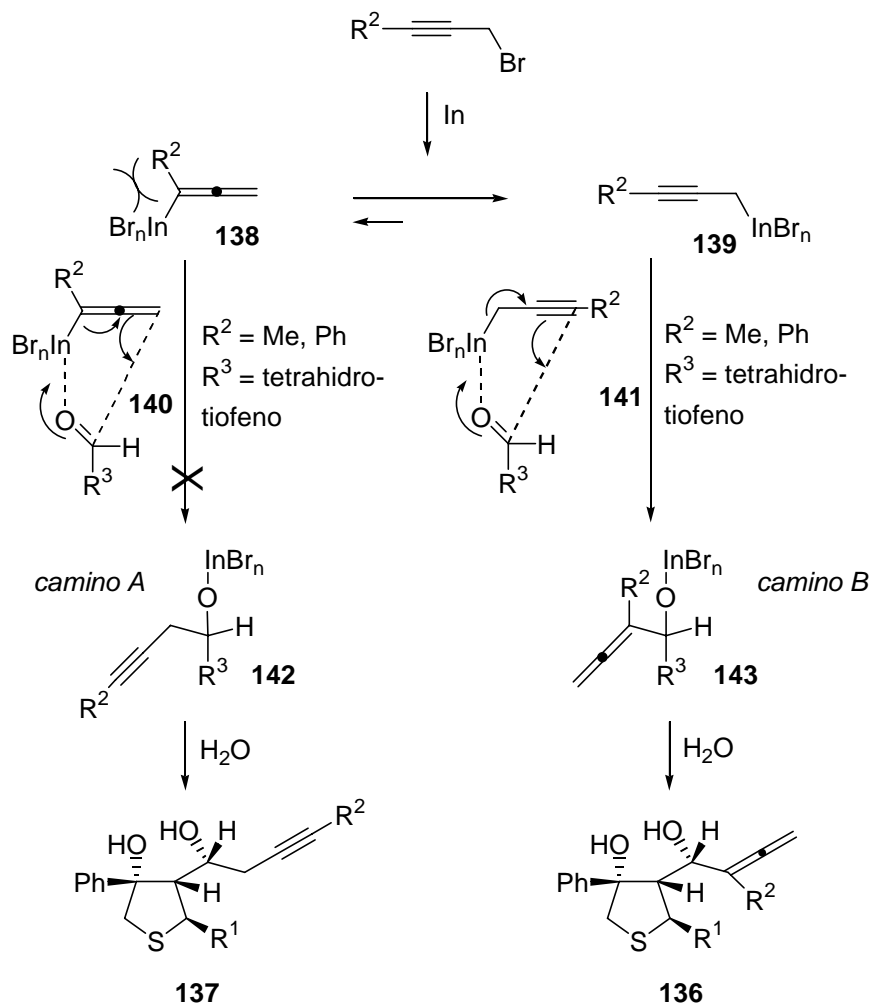


CHO	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	Metal	Aditivo	t (h)	relación 4:5	Rto(%)
<b>133a</b>	Me, Me	Zn		10	<b>136a:137a</b> (80:20)	35
<b>133a</b>	Me, Me	Sn		48	<b>136a:137a</b> (75:25)	48
<b>133a</b>	Me, Me	In		6	<b>136a:137a</b> (100:0)	65
<b>133a</b>	Me, Me	In	NH <sub>4</sub> Cl	0.5	<b>136a:137a</b> (100:0)	70
<b>133a</b>	Me, Ph	In	NH <sub>4</sub> Cl	0.5	<b>136b:137b</b> (100:0)	76
<b>133b</b>	<i>i</i> -Pr, Me	In	NH <sub>4</sub> Cl	18	<b>136c:137c</b> (100:0)	63
<b>133b</b>	<i>i</i> -Pr, Ph	In	NH <sub>4</sub> Cl	20	<b>136d:137d</b> (100:0)	43

Si bien el mecanismo de la reacción de alenilación promovida por indio de aldehídos con bromuros de propargilo en medio acuoso no está bien establecido,<sup>224</sup> en el Esquema V.32 se indica un curso de reacción razonable para la misma. Se postula, en primer lugar, una transposición metalotrópica entre las especies de propargil- y alenilindio, **138** y **139**, generadas *in situ* a partir de los bromuros de propargilo sustituidos. De esta manera, ambos intermedios en equilibrio podrían reaccionar con el tetrahidrotiofeno-3-carbaldehído **133** obteniéndose los alcoholes α-alénicos **136** o homopropargílicos **137**. La formación de los tetrahidrotiofenos **136** y **137** está de acuerdo con la participación de estructuras de transición cíclicas de seis miembros **140** (camino A) y **141** (camino B), respectivamente. La regioquímica preferente vendría determinada por efectos estéricos. La isomerización entre las especies de propargil- y alenilindio estaría

<sup>224</sup> Miao, W.; Chung, L. W.; Wu, Y.-D.; Chan, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13326.

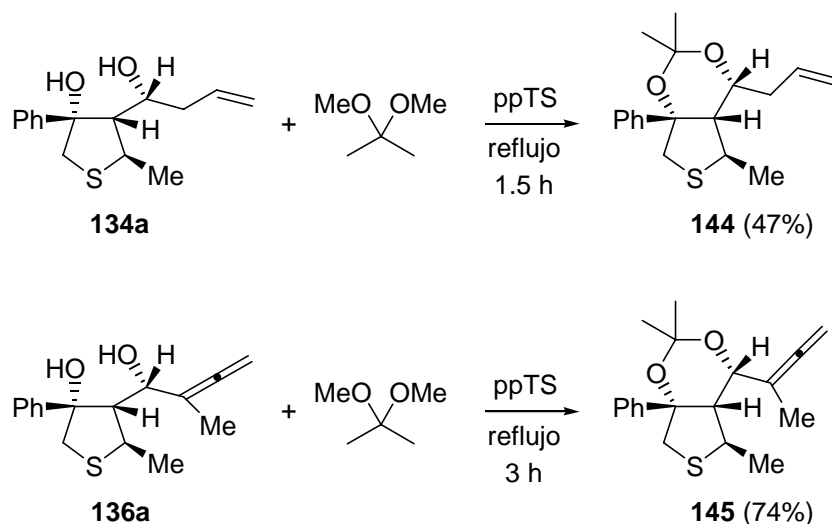
impedida por los efectos estéricos del sustituyente alifático o aromático en la posición C3 del bromuro de propargilo, siendo la especie propargílica **139** la que reaccionaría con el carbaldehído **133** dando lugar exclusivamente al compuesto alénico **143**, que por hidrólisis daría lugar a los  $\alpha$ -alenoles **136** a través del camino B (Esquema V.32).



Esquema V.32

Los aductos carbinólicos resultantes de los diferentes procesos de adición **134–136** no son cristalinos por lo que su estructura y configuración no pudo determinarse por análisis de difracción de rayos X. Sin embargo, la observación de un efecto NOE en los protones en *orto* del grupo fenilo al irradiar el hidrógeno carbinólico en los acetónidos **144** y **145** indican una estereoquímica *sin* para la subunidad 1,3-diólica, como se muestra en el Esquema V.33. Por analogía, se asumió la misma configuración del centro carbinólico quiral en los restantes

tetrahidrotiofenos. Los compuestos **144** y **145** se obtuvieron por reacción de los correspondientes dioles **134a** y **136a** con exceso de dimetoxipropano a reflujo en presencia de *p*-toluenosulfonato de piridinio (Esquema V.33).



Esquema V.33

Dos modos de estereocontrol determinan cual es el diastereómero mayoritario en la adición de un nucleófilo a un β-alcoxialdehído. Para la adición estereoselectiva de agentes organometálicos a los β-hidroxi aldehídos **133**, una quelación 1,3-metálica entre el sustituyente hidroxilo en C4 y el átomo de oxígeno del aldehído impone una relación *sin*-periplanar entre el alcohol y el grupo aldehído, lo que debería conducir preferentemente hacia una selectividad 1,2-*anti* (control por quelación). La ausencia de quelación 1,3 en los tetrahidrotiofeno-3-carbaldehídos **133a** y **133b** favorece un control Cram-Felkin-Anh,<sup>225</sup> que maximiza las interacciones estereoelectrónicas en el estado de transición y conduce a los diastereómeros 1,2-*sin* **134–136**, como únicos productos observados (Figura V.26).

<sup>225</sup> Véanse referencias 143 y 144.

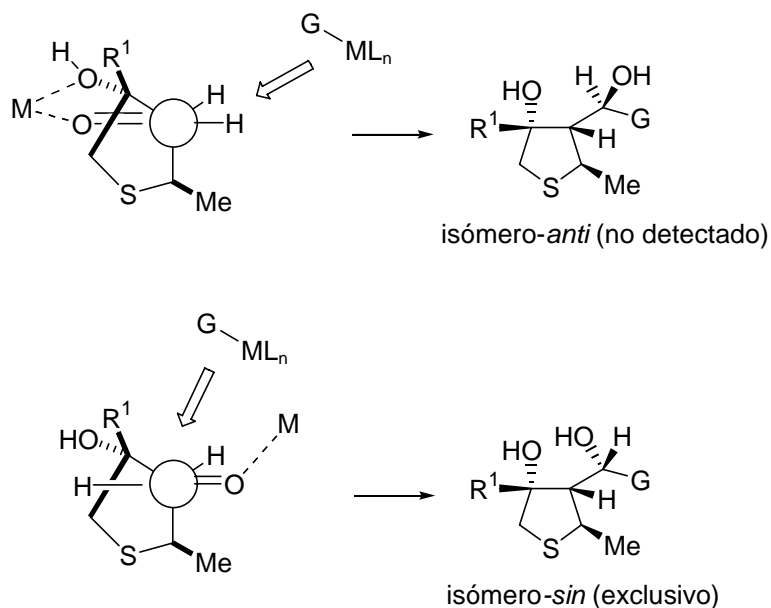
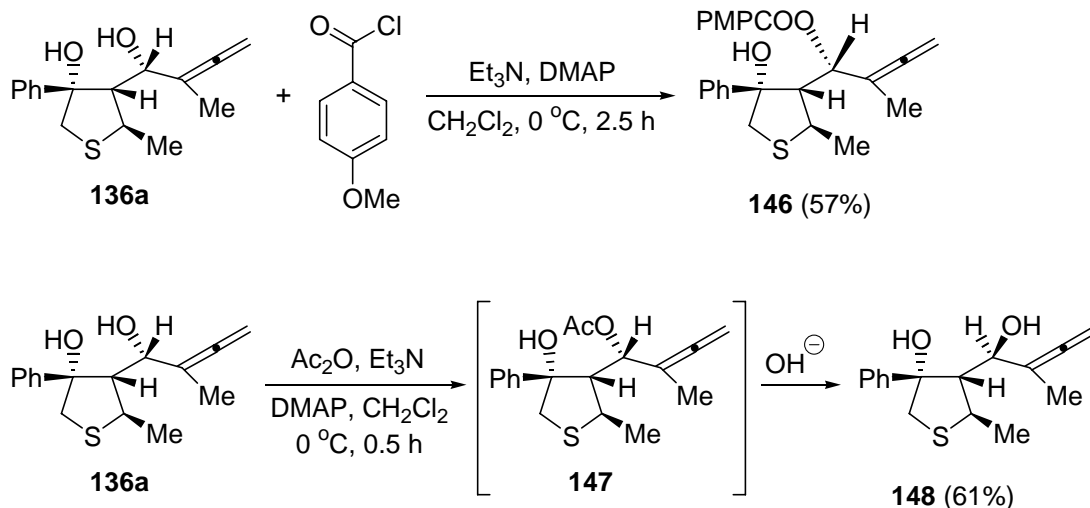


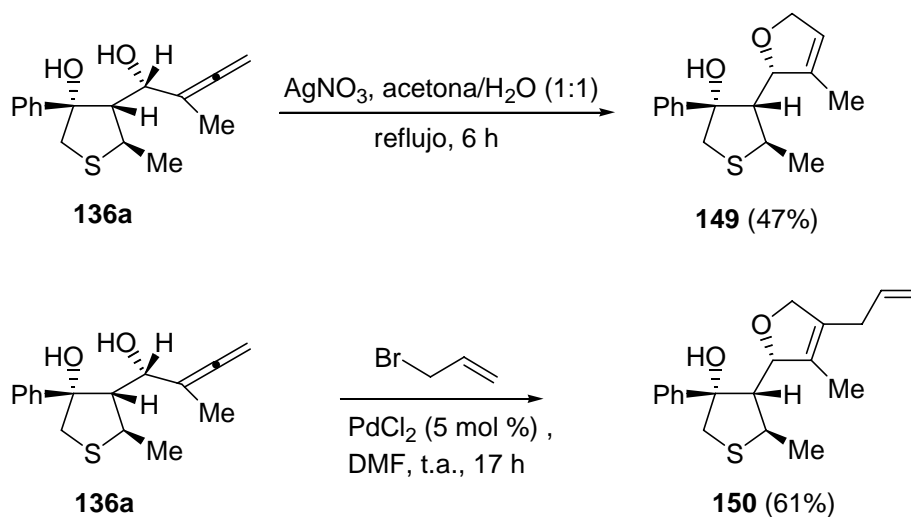
Figura V.26

Tal y como se esperaba, el diol **136a** se pudo proteger selectivamente debido a la diferencia de reactividad de ambos grupos hidroxilo presentes en la molécula (terciario y secundario), en presencia de cloruro de 4-metoxibenzoílo, trietilamina y 4-dimetilaminopiridina para dar lugar al 4-metoxibenzoato **146** (Esquema V.34). Más interesante resultó la epimerización regioespecífica en el estereocentro carbinólico cuando el alenol **136a** se intentó acetilar; esto muestra la versatilidad de este método para preparar una gran variedad de tetrahidrotiofenos con diferente estereoquímica. Previamente a la epimerización, posiblemente el hidroxilo secundario se acetile para dar el intermedio **147**, que posteriormente sufrirá un desplazamiento por el grupo hidroxilo a través de una sustitución nucleófila bimolecular para dar lugar al diol **148** (Esquema V.34).



Esquema V.34

Con el fin de evaluar la posibilidad de ciclación de los  $\alpha$ -alenoles mediante heterociclaciones promovidas por metales, decidimos probar la reactividad del  $\alpha$ -aleno **136a** con metales tales como Pd, Au y Ag, encontrándose que solamente eran efectivos para promover la heterociclación la Ag(I) y el Pd(II). De esta manera se pueden obtener tetrahidrofuranos diferentemente funcionalizados en C3 con oxaciclos de cinco miembros, lo que aumenta la variabilidad estructural de los mismos (Esquema V.35).



Esquema V.35

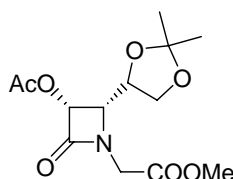
## V.2. PARTE EXPERIMENTAL

### V.2.1. Síntesis de la acetónido- $\beta$ -lactama (+)-151

Sobre una disolución del glicinato de metilo (10 mmol), liberado de su clorhidrato por extracción con unas gotas de  $\text{NH}_4\text{OH}$ , en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (50 ml), a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se añadió  $\text{MgSO}_4$  (17 g) y el aldehído derivado del D-gliceraldehído (10 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h. A continuación se filtró el  $\text{MgSO}_4$  y se eliminó el disolvente a vacío. Las iminas se utilizaron inmediatamente sin purificación posterior suponiendo un rendimiento cuantitativo.

A una disolución de la imina anterior (5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (25 ml), bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (15 mmol). A continuación, se añadió gota a gota el cloruro de acetoxiacetilo (7.5 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (25 ml). Transcurridas 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) y se lavó sucesivamente con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 40 ml) y con salmuera (2 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío. El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

#### 3-Acetoxi- $\beta$ -lactama (+)-151



A partir de 614 mg (3.05 mmol) de imina se obtuvieron 476 mg (52%) del producto (+)-151 por cromatografía flash (hexanos/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D = +3.8$  (c 1.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>1</sup>H-RMN  
( $\text{CDCl}_3$ )

1.26 (s, 3H, Me), 1.32 (s, 3H, Me), 2.07 (s, 3H, COMe), 3.54 (dd, 1H,  $J = 5.6, 8.8$  Hz, OCHH), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.94 (m, 3H, H4 + OCHH + NHH), 4.22 (d, 1H,  $J = 17.6$  Hz, NCHH), 4.23 (m, 1H, OCH), 5.80 (d, 1H  $J = 4.9$  Hz, H3).

<sup>13</sup>C-RMN  
( $\text{CDCl}_3$ )

169.0 (CO), 168.0 (CO), 164.3, 109.7, 75.8 (CH), 74.4 (CH), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 60.3 (CH<sub>3</sub>), 52.2 (CH), 42.5 (NCH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 20.1 (CH<sub>3</sub>).

### V.2.2. Protección de las 3-hidroxi $\beta$ -lactamas

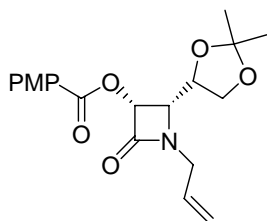
#### Método A:

Sobre una disolución de la 3-hidroxi- $\beta$ -lactama correspondiente (1.0 mmol), obtenida por transesterificación de la acetoxi- $\beta$ -lactama con MeONa (1.0 mmol) en MeOH (10 ml), en diclorometano (10 ml) se adicionaron sucesivamente trietilamina (3.0 mmol), dimetilaminopiridina (0.05 mmol) y finalmente el cloruro de *p*-anisoílo (1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 2 horas. La fase orgánica se lavó varias veces con agua y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.



**Método B:**

Sobre una disolución de la 3-hidroxi- $\beta$ -lactama correspondiente (1.0 mmol), obtenida por transesterificación de la acetoxi- $\beta$ -lactama con MeONa (1.0 mmol) en MeOH (10 ml), en diclorometano (10 ml) se adicionaron sucesivamente diisopropiletilendiamina (5.1 mmol) y cloruro de metoximetilo (4.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo y bajo atmósfera de argón durante 12 horas. La fase orgánica se diluyó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac., sat.), se lavó varias veces con agua y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

**(-)-3-Aroiloxi-acetónido- $\beta$ -lactama 152**

**Método A:** A partir de 507 mg (1.73 mmol) del alcohol  $\beta$ -lactámico correspondiente se obtuvieron 625 mg (97%) del producto (-)-**152** por cromatografía flash (hexanos/AcOEt 2:1).

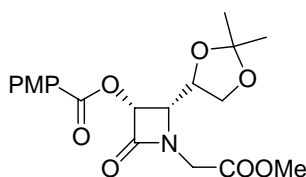
$[\alpha]_D = -22.3$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

1.24 (s, 3H, Me), 1.33 (s, 3H, Me), 3.55 (dd, 1H,  $J = 8.7, 6.0$  Hz, OCHH), 3.77 (m, 5H, NCHH+OMe), 4.15 (m, 3H, OCH+OCHH+H4), 5.18 (m, 2H, CH=CHH), 5.73 (m, 1H, CH=CHH), 5.95 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H3), 6.84 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 7.90 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

164.2 (CO), 163.9 (CO), 160.2, 131.8 (Ar, 2C), 130.9 (CH=CH<sub>2</sub>), 120.2, 118.6 (CH=CH<sub>2</sub>), 113.7 (Ar, 2C), 109.5, 76.2 (CH), 73.9 (CH), 66.2 (NCH<sub>2</sub>), 59.7 (CH), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 43.9 (OCH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>).

**(+)-3-Aroiloxi-acetónido- $\beta$ -lactama 153**

**Método A:** A partir de 317 mg (1.22 mmol) del alcohol  $\beta$ -lactámico correspondiente se obtuvieron 381mg (79%) del producto (+)-**153** por cromatografía flash (hexanos/AcOEt 2:1).

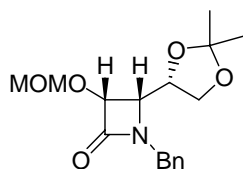
$[\alpha]_D = +33.8$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.29 (s, 3H, Me), 1.38 (s, 3H, Me), 3.64 (dd, 1H, $J = 8.8, 5.6$ Hz, OCH), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.86 (dd, 1H, $J = 8.8, 6.6$ Hz, OCHH), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.09 (d, 1H, $J = 18.1$ Hz, NCHH), 4.10 (dd, 1H, $J = 9.3, 4.4$ Hz, H4), 4.33 (m, 1H, OCHH), 4.35 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, NCHH), 6.08 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, H3), 6.94 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 8.00 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	168.2 (CO), 164.8 (CO), 164.6 (CO), 164.2, 132.2 (Ar, 2C), 120.4, 114.0 (Ar, 2C), 109.8, 76.1 (CH), 74.8 (CH), 66.5 ( $\text{CH}_2$ ), 60.9 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 42.8 ( $\text{NCH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}_3$ ).

---

**(-)-3-Metoximetil-acetónido- $\beta$ -lactama 154**


---



*Método B:* A partir de 200 mg (0.76 mmol) del alcohol  $\beta$ -lactámico se obtuvieron 135mg (58%) del producto (-)-**154** por cromatografía flash (hexanos/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D = -6.0$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

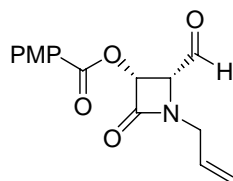
<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.34 (s, 3H, Me), 1.36 (s, 3H, Me), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.57 (m, 2H, OCHH), 4.12 (dd, 1H, $J = 8.5, 6.6$ Hz, H4), 4.21 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, NCHH), 4.34 (m, 1H, OCH), 4.62 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, OCHH), 4.74 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H3), 4.81 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, NCHH), 4.85 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, OCHH), 7.30 (m, 5H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	166.9 (CO), 135.7, 128.7 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 127.6 (Ar), 109.6, 96.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 78.6 (CH), 77.1 (CH), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 59.3 (CH), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.0 ( $\text{NCH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.0 ( $\text{CH}_3$ ).

**V.2.3. Síntesis de los aldehídos  $\beta$ -lactámicos 37**

Sobre una disolución de la acetónido- $\beta$ -lactama apropiada (1.0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se adicionó  $\text{BiCl}_3$  (0.05 mmol) y unas gotas de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Cuando la reacción terminó se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  (s) en baño de hielo. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto obtenido no requirió purificación posterior.

Sobre una disolución de la dihidroxi- $\beta$ -lactama anterior (1.0 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadieron sucesivamente, disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (0.1 ml) y  $\text{NaIO}_4$  sólido (2.0 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta desaparición completa del material de partida (c.c.f.). Posteriormente el sólido se eliminó por filtración, el filtrado se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los aldehídos se obtuvieron puros y no requirieron purificación posterior.

### Aldehído $\beta$ -lactámico (–)-37f



A partir de 580 mg del diol  $\beta$ -lactámico (1.8 mmol) se obtuvieron 424 mg (70%) del aldehído (–)-**37f** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -21.2$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

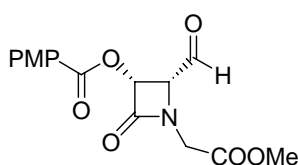
<sup>1</sup>H-RMN  
( $\text{CDCl}_3$ )

3.84 (s, 3H, OMe), 4.11 (dt, 1H,  $J = 6.1, 1.3$  Hz, NCHH), 4.18 (dt, 1H,  $J = 5.9, 1.2$  Hz, NCHH); 4.55 (dd, 1H,  $J = 5.1, 1.5$  Hz, H4), 5.22 (dd, 2H,  $J = 6.0, 1.3$  Hz, CH=CHH), 5.76 (m, 1H, CH=CHH), 6.03 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz, H3), 6.89 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.93 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 9.64 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz, CHO).

<sup>13</sup>C-RMN  
( $\text{CDCl}_3$ )

196.2 (CHO), 164.9 (CO), 164.3 (CO), 132.3 (Ar, 2C), 130.3 (CH=CH<sub>2</sub>), 120.5 (CH=CH<sub>2</sub>), 119.9, 113.9 (Ar, 2C), 113.6, 76.4 (CH), 63.1 (CH), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 44.6 (NCH<sub>2</sub>).

### Aldehído $\beta$ -lactámico (+)-37g



A partir de 221 mg del diol  $\beta$ -lactámico (0.63 mmol) se obtuvieron 202 mg (100%) del aldehído (+)-**37g** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +7.4$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

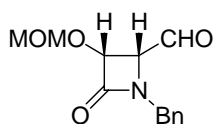
<sup>1</sup>H-RMN  
( $\text{CDCl}_3$ )

3.76 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.09 (d, 1H,  $J = 18.3$  Hz, NCHH), 4.62 (d, 1H,  $J = 18.1$  Hz, NCHH), 4.86 (dd, 1H,  $J = 5.2, 1.3$  Hz, H4), 6.15 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, H3), 6.90 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.95 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 9.69 (d, 1H,  $J = 1.2$  Hz, CHO).

<sup>13</sup>C-RMN  
( $\text{CDCl}_3$ )

196.1 (CHO), 168.1 (CO), 164.8 (CO), 164.4 (CO), 163.7, 132.3 (Ar, 2C), 119.8, 113.9 (Ar, 2C), 77.0 (CH), 64.1 (CH), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 52.6 (OCH<sub>3</sub>), 42.4 (NCH<sub>2</sub>).

### Aldehído $\beta$ -lactámico (+)-37h



A partir de 117 mg del diol  $\beta$ -lactámico (0.44 mmol) se obtuvieron 101 mg (98%) del aldehído (+)-**37h** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +9.7$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	3.36 (s, 3H, OMe), 4.07 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.2, 3.1 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.43 (d, 1H, <i>J</i> = 14.6 Hz, NCHH), 4.62 (d, 1H, <i>J</i> = 14.7 Hz, NCHH), 4.64 (d, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz, OCHH), 4.74 (d, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz, OCHH), 5.04 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, H <sub>3</sub> ), 7.27 (m, 5H, Ar), 9.42 (d, 1H, <i>J</i> = 2.9 Hz, CHO).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	198.4 (CHO), 165.6 (CO), 134.3, 129.1 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 2C), 128.3 (Ar), 97.0 (OCH <sub>2</sub> ), 81.8 (CH), 63.4 (CH), 56.2 (OCH <sub>3</sub> ), 45.8 (NCH <sub>2</sub> ).

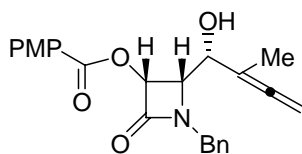
#### V.2.4. Síntesis de los alcoholes $\alpha$ -alénicos

Sobre una suspensión de In en polvo (6.0 mmol) y el correspondiente aldehído (1.0 mmol) en THF/NH<sub>4</sub>Cl (ac., sat.) (1:5, 5 ml) a 0 °C se añadió el bromuro de propargilo sustituido correspondiente (3.0 mmol). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.) y el crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a vacío. El  $\alpha$ -aleno así obtenido se purificó por cromatografía flash como se indica en cada caso.

---

##### Alcohol $\alpha$ -alénico (+)-84a

---



A partir de 175 mg (0.52 mmol) del aldehído (–)-37c se obtuvieron 140 mg (68%) del producto (+)-84a como un aceite amarillo después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

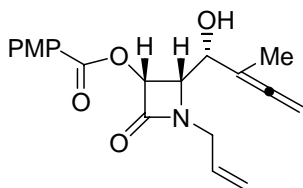
$[\alpha]_D = +22.5$  (c 1.7, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1.56 (t, 3H, <i>J</i> = 3.2 Hz, Me), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.92 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.6, 4.9 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.25 (dt, 1H, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz, CHOH), 4.32 (m, 1H, OH), 4.42 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz, NCHH), 4.61 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.2, 1.9 Hz, C=CHH), 4.66 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.2, 1.8 Hz, C=CHH), 4.82 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz, NCHH), 6.11 (d, 1H, <i>J</i> = 4.9 Hz, H <sub>3</sub> ), 6.92 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.34 (m, 5H, Ar), 7.99 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	205.6 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 165.6 (CO), 164.4 (CO), 163.9, 135.7, 132.3 (Ar, 2C), 128.4 (Ar, 2C), 128.0 (Ar, 2C), 127.8 (Ar), 121.0, 113.7 (Ar, 2C), 98.5 (CHOH), 77.3 (CH <sub>2</sub> ), 73.8 (CH), 72.8 (CH), 59.3 (CH), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 45.8 (NCH <sub>2</sub> ), 14.9 (CH <sub>3</sub> ).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	3420 (OH), 2992, 1941, 1745 (CO), 1732.
EM-ES(m/z)	394 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 393 (M <sup>+</sup> , 9).

---

**Alcohol  $\alpha$ -alénico (–)-84b**


---



A partir de 424 mg (1.47 mmol) del aldehído (–)-**37c** se obtuvieron 305 mg (61%) del producto (–)-**84b**, junto con un 15% de su epímero *anti*-**84b**, como un aceite amarillo después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = -13.6$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

1.61 (t, 2.55H,  $J = 3.2$  Hz, Me), 1.73 (t, 0.45H,  $J = 2.5$  Hz, Me), 3.83 (s, 3H, Me), 4.08 (m, 4H, OCH+NCHH+H<sub>4</sub>), 4.35 (m, 1H, =CHH), 4.59 (m, 1H, =CHH), 5.23 (m, 2H, =CHH), 5.77 (m, 1H, =CH), 6.09 (d, 0.85H,  $J = 4.6$  Hz, H<sub>3</sub>), 6.16 (d, 0.15H,  $J = 4.6$  Hz, H<sub>3</sub>), 6.88 (d, 1.7H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 6.89 (d, 0.3H,  $J = 9.1$  Hz, Ar), 7.92 (d, 0.3H,  $J = 8.7$  Hz, Ar), 7.95 (d, 1.7H,  $J = 8.8$  Hz, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

205.6 (C=C=CH<sub>2</sub>, M+m), 165.5 (CO, M), 164.3 (CO, m), 163.9 (CO, m), 163.8 (CO, M), 132.2 (M+m), 132.0 (Ar, 2C, M+m), 131.7 (CH<sub>2</sub>=CH, M+m), 120.9 (M+m), 118.5 (CH<sub>2</sub>=CH, M+m), 113.8 (M+m), 113.6 (Ar, 2C, M+m), 98.4 (M+m), 76.4 (CH<sub>2</sub>, M+m), 73.9 (CH, m), 73.5 (CH, M), 73.3 (CH, m), 72.7 (CH, M), 59.6 (CH, M+m), 55.4 (OCH<sub>3</sub>, M+m), 44.5 (NCH<sub>2</sub>, M+m), 14.9 (CH<sub>3</sub>, M), 14.4 (CH<sub>3</sub>, m).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

3426, 2990, 1940, 1745, 1722.

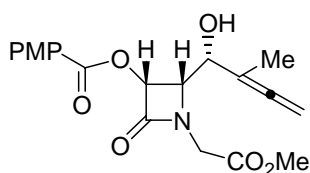
EM-ES(m/z)

344 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 343 (M<sup>+</sup>, 15).

---

**Alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-84c**

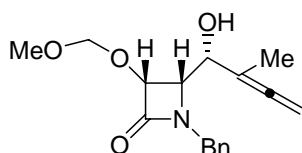

---



A partir de 210 mg (0.65 mmol) del aldehído (+)-**37g** se obtuvieron 147 mg (65%) del producto (+)-**84c** como un aceite amarillo después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = +19.0$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

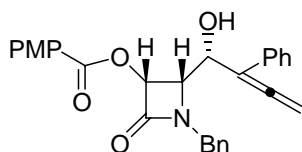
<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.66 (t, 3H, $J = 3.1$ Hz, Me), 3.10 (s ancho, 1H, OH), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.11 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, NCHH), 4.27 (s ancho, 2H, H4+OCH), 4.31 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, NCHH), 4.43 (m, 1H, =CHH), 4.67 (m, 1H, =CHH), 6.17 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, H3), 6.91 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 8.00 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	205.5 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 169.7 (CO), 165.9 (CO), 164.5 (CO), 163.9, 132.1 (Ar, 2C), 120.9, 113.7 (Ar, 2C), 98.9, 77.6 (CH <sub>2</sub> ), 74.2 (CH), 71.5 (CH), 61.3 (CH), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 52.6 (OCH <sub>3</sub> ), 43.1 (NCH <sub>2</sub> ), 15.2 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3424, 2992, 1942, 1744, 1740, 1725.
<b>EM-ES(m/z)</b>	376 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 375 ( $\text{M}^+$ , 4).

**Alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-84d**

A partir de 185 mg (0.79 mmol) del aldehído (+)-**37h** se obtuvieron 143 mg (63%) del producto (+)-**84d** como un aceite amarillo después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_{\text{D}} = +5.1$  (c 0.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.66 (t, 3H, $J = 3.1$ Hz, Me), 2.31 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, OH), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.82 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz, H3), 4.23 (m, 1H, OCHH), 4.24 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, NCHH), 4.70 (m, 4H, NCHH+H3+OCHH+OCH), 4.81 (m, 2H, =CHH), 7.27 (m, 5H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	205.3 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 167.5 (CO), 136.0, 128.7 (Ar, 2C), 128.1 (Ar, 2C), 127.6 (Ar), 99.6, 96.6 (OCH <sub>2</sub> ), 79.2 (CH), 77.3 (CH <sub>2</sub> ), 70.8 (CH), 59.0 (CH), 55.9 (OCH <sub>3</sub> ), 45.3 (NCH <sub>2</sub> ), 15.8 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3422, 2990, 1942, 1743.
<b>EM-ES(m/z)</b>	304 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 303 ( $\text{M}^+$ , 11).
<b>Análisis</b>	Calculado: C, 67.31; H, 6.98; N, 4.62.
$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	Encontrado: C, 67.28; H, 6.93; N, 4.64.

**Alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-84e**

A partir de 175 mg (0.30 mmol) del aldehído (–)-**37c** se obtuvieron 102 mg (74%) del producto (+)-**84e** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

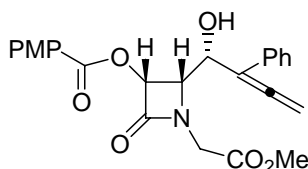
$[\alpha]_{\text{D}} = +20.1$  (c 2.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	3.80 (s, 3H, OMe), 4.08 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.3, 4.9 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.49 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz, NCHH), 4.90 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz, NCHH), 4.91 (s ancho, 1H, CHOH), 5.06 (dd, 1H, <i>J</i> = 12.4, 1.5 Hz, C=CHH), 5.17 (dd, 1H, <i>J</i> = 12.6, 1.8 Hz, C=CHH), 6.16 (d, 1H, <i>J</i> = 4.9 Hz, H <sub>3</sub> ), 6.69 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz, Ar), 7.25 (m, 10H, Ar), 7.74 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	207.3 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 165.7, 164.0, 163.6, 135.7, 133.4, 131.9 (Ar, 2C), 128.9 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.4 (Ar, 2C), 127.9 (Ar), 127.2 (Ar), 126.3 (Ar, 2C), 120.7, 113.4 (Ar, 2C), 105.9, 81.5 (CH <sub>2</sub> ), 73.8 (OCH), 71.1 (OCH), 60.0 (CH), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 45.9 (NCH <sub>2</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3424 (OH), 2987, 1943, 1747 (CO), 1730.
<b>EM-ES(m/z)</b>	456 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 455 (M <sup>+</sup> , 11).

---

**Alcohol α-alénico (+)-84f**

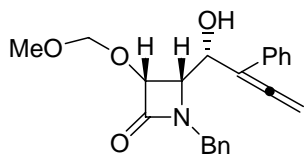

---



A partir de 290 mg (0.90 mmol) del aldehído (+)-**37g** se obtuvieron 216 mg (55%) del producto (+)-**84f** como un aceite amarillo después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = +42.4$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	3.15 (s ancho, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.19 (d, 1H, <i>J</i> = 17.8 Hz, NCHH), 4.35 (d, 1H, <i>J</i> = 17.8 Hz, NCHH), 4.38 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 4.9 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.90 (s ancho, 1H, OCH), 5.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 12.4, 1.7 Hz, =CHH), 5.23 (dd, 1H, <i>J</i> = 12.4, 1.7 Hz, =CHH), 6.23 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, H <sub>3</sub> ), 6.69 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.22 (m, 5H, Ar), 7.74 (d, 2H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	207.6 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 170.0 (CO), 166.0 (CO), 164.4 (CO), 163.6, 133.6, 131.9 (Ar, 2C), 128.4 (Ar, 2C), 127.2 (Ar, 2C), 126.3 (Ar), 120.6, 113.4 (Ar, 2C), 105.8, 81.2 (CH <sub>2</sub> ), 74.1 (CH), 70.1 (CH), 62.0 (CH), 55.3 (OCH <sub>3</sub> ), 52.6 (OCH <sub>3</sub> ), 43.2 (NCH <sub>2</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3421, 2990, 1941, 1742, 1740, 1724.
<b>EM-ES(m/z)</b>	438 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 437 (M <sup>+</sup> , 10).

**Alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-84g**

A partir de 101 mg (0.43 mmol) del aldehído (+)-**37h** se obtuvieron 91 mg (60%) del producto (+)-**84g** como un aceite amarillo después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$$[\alpha]_D = +16.0 \text{ (c 0.2, CHCl}_3\text{)}.$$

**$^1\text{H-RMN}$**   
(CDCl<sub>3</sub>)

3.37 (s, 3H, OMe), 3.95 (dd, 1H,  $J = 6.8, 4.9$  Hz, H4), 4.36 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz, NCHH), 4.59 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz, OCHH), 4.73 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz, OCHH), 4.80 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H3), 4.81 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz, NCHH), 4.94 (m, 1H, OCH), 5.18 (t, 2H,  $J = 2.3$  Hz, =CHH), 7.32 (m, 10H, Ar).

**$^{13}\text{C-RMN}$**   
(CDCl<sub>3</sub>)

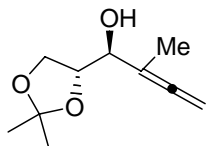
207.4 (C=C=CH<sub>2</sub>), 167.6 (CO), 136.0, 133.8, 128.8 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.2 (Ar, 2C), 127.6 (Ar), 127.4 (Ar), 126.6 (Ar, 2C), 107.0, 96.5 (OCH<sub>2</sub>), 80.8 (CH<sub>2</sub>), 79.1 (CH), 69.5 (CH), 59.8 (CH), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 45.6 (NCH<sub>2</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

3425, 29910, 1941, 1744.

EM-ES(m/z)

366 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 365 (M<sup>+</sup>, 7).

**Alcohol  $\alpha$ -alénico (–)-107a**

A partir de 148 mg (1.91 mmol) del aldehído (–)-**74b** se obtuvieron 165 mg (67%) de producto (–)-**107a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$$[\alpha]_D = -2.1 \text{ (c 2.0, CHCl}_3\text{)}.$$

**$^1\text{H-RMN}$**   
(CDCl<sub>3</sub>)

1.32 (s, 3H, Me), 1.41 (s, 3H, Me), 1.74 (t, 3H,  $J = 3.3$  Hz, Me), 2.46 (s ancho, 1H, OH), 3.96 (m, 2H, OCHH + OCH), 4.14 (m, 2H, CHOH + OCHH), 4.76 (m, 2H, C=CHH).

**$^{13}\text{C-RMN}$**   
(CDCl<sub>3</sub>)

205.7 (C=C=CH<sub>2</sub>), 109.2, 99.1, 77.5, 76.9 (CH<sub>2</sub>), 72.0 (OCH), 65.2 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

3431 (OH), 2991, 1942.

EM-ES (m/z)

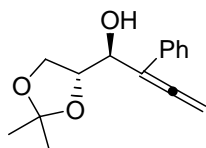
185 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 184 (M<sup>+</sup>, 5).



---

**Alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-107b**


---



A partir de 316 mg (2.43 mmol) del aldehído (–)-**74b** se obtuvieron 342 mg (57%) de producto (+)-**107b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

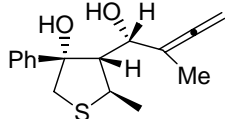
$[\alpha]_D = +6.0$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.35 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 2.35 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, OH), 4.04 (dd, 1H, $J = 7.6, 6.6$ Hz, OCH), 4.12 (m, 1H, OCHH), 4.33 (m, 1H, OCHH), 4.90 (m, 1H, OCH), 5.28 (m, 2H, =CHH), 7.36 (m, 5H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	207.9 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 134.0, 131.6, 128.6 (Ar), 127.3 (Ar, 2C), 126.6 (Ar, 2C), 109.2, 80.9 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 77.4 (CH), 69.3 (CH), 64.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3433, 2992, 1944.
<b>EM-ES (m/z)</b>	247 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 246 ( $\text{M}^+$ , 9).

---

**Alcohol  $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-136a**


---



A partir de 50 mg (0.22 mmol) del aldehído **133a** se obtuvieron 43 mg (70%) del producto **136a** como un sólido blanco después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

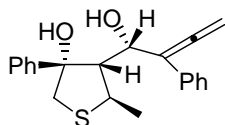
P.F. = 120–121°C

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.52 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, Me), 1.56 (m, 3H, Me), 2.32 (dd, 1H, $J = 9.8, 1.5$ Hz, CH), 2.84 (s ancho, 1H, OH), 2.89 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, SCHH), 3.40 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, SCHH), 3.93 (m, 2H, OCH+SCH), 4.26 (s ancho, 1H, OH), 4.92 (m, 2H, =CHH), 7.48 (m, 5H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	203.8 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 142.7, 128.6 (Ar, 2C), 127.4 (Ar), 125.2 (Ar, 2C), 101.9, 87.9, 79.5 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 68.4 (SCH), 59.1 (OCH), 45.5 ( $\text{SCH}_2$ ), 39.2 (CH), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> (KBr)	3462, 1940.
<b>EM-ES (m/z)</b>	277 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 276 ( $\text{M}^+$ , 9).

---

**Alcohol  $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-136b**


---



A partir de 50 mg (0.22 mmol) del aldehído **133a** se obtuvieron 57 mg (76%) del producto **136b** como un sólido blanco después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

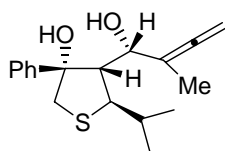
P.F. = 130–132°C

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.40 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, Me), 2.22 (dd, 1H, $J = 9.3, 1.0$ Hz, CH), 2.87 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, SCHH), 3.39 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, SCHH), 4.03 (dd, 1H, $J = 9.5, 6.3$ Hz, SCH), 4.72 (m, 1H, OCH), 5.31 (m, 2H, =CHH), 6.83 (m, 2H, Ar), 7.40 (m, 8H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	206.1 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 142.1, 133.8 (Ar), 131.7 (Ar, 2C), 130.2 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 126.8 (Ar), 122.5, 109.6, 87.1, 81.8 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 65.7 (CH), 59.9 (CH), 45.3 ( $\text{SCH}_2$ ), 39.2 (CH), 22.7 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> (KBr)	3464, 1944.
<b>EM-ES</b> (m/z)	339 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 338 ( $\text{M}^+$ , 11).

---

**Alcohol  $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-136c**


---



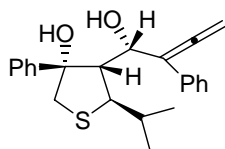
A partir de 75 mg (0.30 mmol) del aldehído **133b** se obtuvieron 58 mg (63%) del producto **136c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 9:1).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.00 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, Me), 1.09 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, Me), 1.47 (t, 3H, $J = 3.2$ Hz, Me), 2.06 (m, 1H, CH), 2.44 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, CH), 2.77 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, SCHH), 3.21 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, SCHH), 3.93 (dd, 1H, $J = 8.3, 2.4$ Hz, SCH), 4.01 (m, 1H, OCH), 4.11 (s ancho, 1H, OH), 4.85 (m, 2H, =CHH), 7.41 (m, 5H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	204.6 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 141.8, 128.6 (Ar, 2C), 127.5 (Ar), 125.1 (Ar, 2C), 101.5, 87.9, 78.4 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 68.7 (CH), 55.0 (CH), 52.1 (CH), 46.7 ( $\text{SCH}_2$ ), 31.6 (CH), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ), 15.5 ( $\text{CH}_3$ ), 15.2 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3458, 1941.
<b>EM-ES</b> (m/z)	305 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 304 ( $\text{M}^+$ , 15).

---

**Alcohol  $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-136d**


---



A partir de 75 mg (0.30 mmol) del aldehído **133b** se obtuvieron 47 mg (43%) del producto **136d** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 10:1).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	0.68 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, Me), 0.98 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, Me), 1.86 (m, 1H, CH), 2.38 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, CH), 2.76 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, SCHH), 3.19 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz, SCHH), 4.00 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz, SCH), 4.18 (s ancho, 1H, OH), 4.79 (t, 1H, $J = 3.4$ Hz, OCH), 5.28 (m, 2H, =CHH), 6.78 (m, 2H, Ar), 7.32 (m, 7H, Ar), 8.11 (m, 1H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	206.7 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 141.5, 133.5, 131.6 (Ar, 2C), 130.1 (Ar), 128.4 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 126.5 (Ar), 125.5 (Ar, 2C), 109.1, 88.1, 81.2 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 65.6 (CH), 55.5 (CH), 52.0 (CH), 46.1 ( $\text{SCH}_2$ ), 31.6 (CH), 23.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3463, 1943.
<b>EM-ES (m/z)</b>	367 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 366 ( $\text{M}^+$ , 7).

### V.2.5. Protección de los alcoholes $\alpha$ -alénicos

#### Método A:

Sobre una suspensión del correspondiente alcohol  $\alpha$ -alénico (1.6 mmol) en DMF (4 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de argón, se añadieron sucesivamente trietilamina (3.2 mmol) y trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (2.4 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. El crudo de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y se lavó con salmuera (3 x 5 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando en cada caso el eluyente que se indica.

#### Método B:

Sobre una disolución del correspondiente alcohol  $\alpha$ -alénico (1.0 mmol) en diclorometano (10 ml) se adicionaron sucesivamente diisopropiletildiamina (5.1 mmol) y cloruro de metoximetilo (4.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo y bajo atmósfera de argón durante 2 horas. La fase orgánica se diluyó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac, sat), se lavó varias veces con agua y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía flash utilizando el eluyente indicado en cada caso.

#### Método C:

Sobre una disolución del correspondiente alcohol  $\alpha$ -alénico (1.0 mmol) en diclorometano (10 ml) se adicionaron sucesivamente trietilamina (3.0 mmol), dimetilaminopiridina (0.05 mmol) y finalmente el cloruro de aroilo correspondiente (1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo y bajo atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). La fase orgánica se lavó varias veces con agua y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía flash utilizando el eluyente indicado en cada caso.

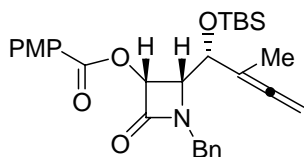
#### Método D:

Sobre una disolución del alcohol  $\alpha$ -alénico (0.39 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadieron sucesivamente a  $0^\circ\text{C}$ , anhídrido acético (0.47 mmol), dimetilaminopiridina (cat.) y trietilamina (0.94 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna como se indica.

---

**Sililéter  $\alpha$ -alénico (–)-86a**


---



*Método A:* A partir de 70 mg (0.18 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-**84a** se obtuvieron 147 mg (65%) del producto (–)-**86a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

$[\alpha]_D = -20.1$  (c 1.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

0.09 (s, 3H, SiMe), 0.14 (s, 3H, SiMe), 0.94 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.58 (t, 3H,  $J = 3.2$  Hz, Me), 3.55 (dd, 1H,  $J = 6.6, 3.4$  Hz, =CHH), 3.60 (dd, 1H,  $J = 6.3, 3.1$  Hz, =CHH), 3.87 (dd, 1H,  $J = 8.8, 5.1$  Hz, H4), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.29 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz, NCHH), 4.53 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, OCH), 4.95 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz, NCHH), 6.00 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H3), 6.93 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.34 (m, 5H, Ar), 8.02 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

207.5 (C=C=CH<sub>2</sub>), 166.1 (CO), 164.5 (CO), 163.8, 135.6, 132.3 (Ar, 2C), 128.8 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 127.8 (Ar), 121.2, 113.6 (Ar, 2C), 97.1, 76.0 (C=CH<sub>2</sub>), 74.7 (CH), 73.4 (CH), 58.1 (CH), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 45.7 (NCH<sub>2</sub>), 26.0 (3CH<sub>3</sub>), 18.2, 12.4 (CH<sub>3</sub>), –4.6 (2CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

2992, 1942, 1742, 1722.

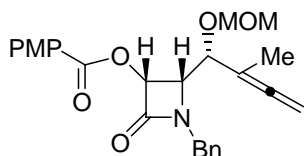
EM-ES(m/z)

508 (M<sup>+</sup>+ 1, 100), 507 (M<sup>+</sup>, 17).

---

**Metoximetiléter  $\alpha$ -alénico (–)-86b**


---

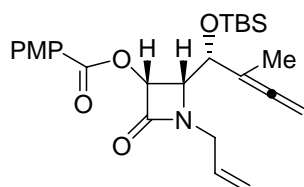


*Método B:* A partir de 342 mg (0.87 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-**84a** se obtuvieron 300 mg (79%) del producto (–)-**86b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = -10.7$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.52 (t, 3H, $J = 3.2$ Hz, Me), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.76 (m, 1H, =CHH), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.92 (dd, 1H, $J = 9.5, 5.0$ Hz, H4), 4.36 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz, NCHH), 4.37 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, OCH), 4.43 (m, 1H, =CHH), 4.52 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, OCHH), 4.68 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, OCHH), 4.89 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, NCHH), 6.08 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H3), 6.92 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.34 (m, 5H, Ar), 8.02 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	208.4 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 165.6 (CO), 164.4 (CO), 163.9, 135.6, 132.3 (Ar, 2C), 128.8, 128.5 (Ar, 2C), 128.0 (Ar, 2C), 127.8 (Ar), 121.0, 113.6 (Ar, 2C), 93.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 78.6 (CH), 75.0 ( $\text{CH}_2$ ), 73.5 (CH), 57.3 (CH), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 46.0 ( $\text{NCH}_2$ ), 13.2 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	2991, 1940, 1745, 1723.
<b>EM-ES</b> ( $m/z$ )	438 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 437 ( $\text{M}^+$ , 11).

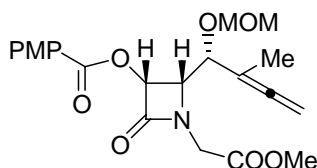
### Sililéter $\alpha$ -alénico (–)-**86c**



**Método A:** A partir de 200 mg (0.58 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (–)-**84b** se obtuvieron 188 mg (71%) del producto (–)-**86c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

$[\alpha]_D = -26.5$  ( $c$  0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	0.04 (s, 3H, Me), 0.09 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 9H, $^t\text{Bu}$ ), 1.64 (t, 3H, $J = 3.2$ Hz, Me), 3.56 (m, 1H, NCHH), 3.80 (m, 1H, NCHH), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.02 (dd, 1H, $J = 5.0$ Hz, H4), 4.30 (m, 2H, =CHH), 4.44 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, OCH), 5.22 (ddd, 1H, $J = 5.4, 2.9, 1.5$ Hz, =CHH), 5.28 (dd, 1H, $J = 2.9, 1.5$ Hz, =CHH), 5.84 (m, 1H, =CH), 6.09 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H3), 6.92 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 8.02 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	207.6 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 165.8 (CO), 164.6 (CO), 163.8, 132.3 (Ar, 2C), 131.1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 121.2, 118.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 113.6 (Ar, 2C), 97.1, 76.0 (CH), 74.6 ( $\text{CH}_2$ ), 73.3 (CH), 58.8 (CH), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 44.4 ( $\text{NCH}_2$ ), 25.9 ( $^t\text{Bu}$ ), 18.1, 12.5 ( $\text{CH}_3$ ), $-4.3$ ( $\text{CH}_3$ ), $-4.8$ ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	2991, 1940, 1744, 1720.
<b>EM-ES</b> ( $m/z$ )	458 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 457 ( $\text{M}^+$ , 21).
<b>Análisis</b>	Calculado: C, 65.61; H, 7.71; N, 3.06.
$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}$	Encontrado: C, 65.85; H, 7.67; N, 3.09.

**Metoximetiléter  $\alpha$ -alénico (–)-86d**

*Método B:* A partir de 148 mg (0.43 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-84c se obtuvieron 104 mg (61%) del producto (–)-86d como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$$[\alpha]_D = -1.7 \text{ (c 0.7, CHCl}_3\text{)}.$$

 **$^1\text{H-RMN}$** (CDCl<sub>3</sub>)

1.60 (t, 3H,  $J = 3.2$  Hz, Me), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.10 (d, 1H,  $J = 17.8$  Hz, NCHH), 4.29 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H4), 4.41 (m, 4H, NCHH+OCHH+CHH), 4.53 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz, OCHH), 4.70 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz, OCHH), 6.26 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H3), 6.92 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 8.02 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

 **$^{13}\text{C-RMN}$** (CDCl<sub>3</sub>)

208.5 (C=C=CH<sub>2</sub>), 168.4 (CO), 166.0 (CO), 164.4 (CO), 163.9, 143.5, 132.3 (Ar, 2C), 121.0, 113.7 (Ar, 2C), 93.5 (OCH<sub>2</sub>), 78.4 (CH), 75.1 (CH<sub>2</sub>), 73.9 (CH), 58.7 (CH), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 52.4 (CH), 43.1 (NCH<sub>2</sub>), 13.3 (CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

2989, 1939, 1743, 1721.

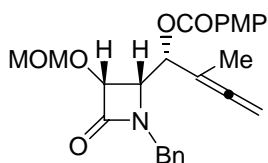
EM-ES(m/z)

420 ( $M^+ + 1$ , 100), 419 ( $M^+$ , 15).**Análisis**

Calculado: C, 60.14; H, 6.01; N, 3.34.

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>

Encontrado: C, 60.02; H, 6.05; N, 3.31.

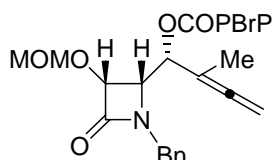
**Benzoato  $\alpha$ -alénico (–)-86e**

*Método C:* A partir de 143 mg (0.50 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-84d se obtuvieron 130 mg (60%) del producto (–)-86e como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$$[\alpha]_D = -31.7 \text{ (c 0.6, CHCl}_3\text{)}.$$

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.72 (t, 3H, <i>J</i> = 3.3 Hz, Me), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.01 (d, 1H, <i>J</i> = 15.4 Hz, NCHH), 4.09 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.1, 5.1 Hz, H4), 4.61 (d, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz, OCHH), 4.77 (m, 3H, =CHH+NCHH), 4.79 (d, 1H, <i>J</i> = 6.3 Hz, OCHH), 4.86 (d, 1H, <i>J</i> = 4.9 Hz, H3), 5.70 (dt, 1H, <i>J</i> = 7.3, 2.1 Hz, OCH), 6.93 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.11 (m, 2H, Ar), 7.26 (m, 3H, Ar), 7.95 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	206.6 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 167.8 (CO), 165.1 (CO), 163.6, 135.6, 131.8 (Ar, 2C), 127.9 (Ar, 2C), 127.8 (Ar, 2C), 127.6 (Ar), 122.2, 113.6 (Ar, 2C), 97.8, 96.4 (OCH <sub>2</sub> ), 79.1 (CH), 77.6 (CH <sub>2</sub> ), 72.6 (CH), 57.8 (CH), 55.8 (OCH <sub>3</sub> ), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 45.1 (NCH <sub>2</sub> ), 16.3 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	2990, 1942, 1745, 1724.
<b>EM-ES(m/z)</b>	438 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 437 (M <sup>+</sup> , 15).

### Benzoato α-alénico (–)-86f



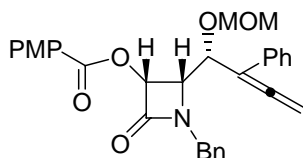
PBrP=*p*-bromofenilo

**Método C:** A partir de 115 mg (0.40 mmol) del alcohol α-alénico (+)-84d se obtuvieron 115 mg (60%) del producto (–)-86f como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$$[\alpha]_D = -43.3 \text{ (c 0.6, CHCl}_3\text{)}.$$

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.64 (t, 3H, Me), 3.32 (s, 3H, OMe), 4.00 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz, NCHH), 4.05 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.6, 5.0 Hz, H4), 4.54 (d, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz, OCHH), 4.69 (m, 3H, =CHH+NCHH), 4.71 (d, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz, OCHH), 4.82 (d, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz, H3), 5.6 (dt, 1H, <i>J</i> = 6.8, 2.2 Hz, OCH), 7.02 (m, 2H, Ar), 7.18 (m, 3H, Ar), 7.51 (d, 2H, <i>J</i> = 8.6 Hz, Ar), 7.74 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	206.5 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 167.9 (CO), 164.7 (CO), 135.4, 131.7 (Ar, 2C), 131.2 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.6 (Ar), 128.4, 127.7, 127.6 (Ar, 2C), 97.5 (OCH <sub>2</sub> ), 96.4, 79.1 (CH), 77.8 (CH <sub>2</sub> ), 73.0 (CH), 57.8 (CH), 55.9 (OCH <sub>3</sub> ), 45.2 (NCH <sub>2</sub> ), 16.3 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	2993, 1941, 1744, 1726.
<b>EM-ES(m/z)</b>	487 (M <sup>+</sup> + 2, 98), 485 (M <sup>+</sup> , 100).

### Metoximetiléter α-alénico (+)-86g



**Método B:** A partir de 233 mg (0.51 mmol) del alcohol α-alénico (+)-84e se obtuvieron 198 mg (77%) del producto (+)-86g como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

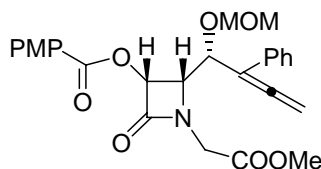
$$[\alpha]_D = +81.5 \text{ (c 0.2, CHCl}_3\text{)}.$$

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	3.41 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.10 (dd, 1H, $J = 9.6, 5.1$ Hz, H4), 4.40 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz, NCHH), 4.56 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, =CHH), 4.64 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, OCHH), 4.83 (s ancho, 1H, OH), 4.84 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, OCHH), 4.95 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, NCHH), 4.99 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, =CHH), 6.01 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H3), 6.79 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.08 (m, 3H, Ar), 7.32 (m, 7H, Ar), 7.80 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	210.4 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 165.8 (CO), 164.2 (CO), 163.6, 135.5, 133.7, 132.1 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 127.8 (Ar), 127.1 (Ar), 126.9 (Ar, 2C), 120.9, 113.4 (Ar, 2C), 102.2, 93.5 (OCH <sub>2</sub> ), 78.8 (CH <sub>2</sub> ), 76.4 (CH), 73.5 (CH), 58.4 (CH), 56.1 (OCH <sub>3</sub> ), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 46.1 (NCH <sub>2</sub> ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	2990, 1941, 1745, 1731.
<b>EM-ES</b> ( $m/z$ )	500 ( $M^+ + 1$ , 100), 499 ( $M^+$ , 19).

---

**Metoximetiléter  $\alpha$ -alénico (+)-86h**


---



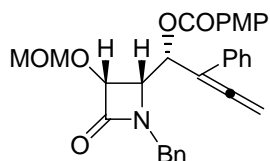
**Método B:** A partir de 177 mg (0.40 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-**84f** se obtuvieron 109 mg (56%) del producto (+)-**86h** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +30.8$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	3.89 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.16 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, NCHH), 4.45 (dd, 1H, $J = 9.5, 5.1$ Hz, H4), 4.47 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, NCHH), 4.65 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, OCHH), 4.74 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, =CHH), 4.83 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, OCHH), 4.90 (s ancho, 1H, OCH), 5.11 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, =CHH), 6.22 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H3), 6.76 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.11 (m, 3H, Ar), 7.31 (m, 2H, Ar), 7.75 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	210.4 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 168.3 (CO), 166.2 (CO), 164.2 (CO), 163.6, 133.8, 132.1 (Ar, 2C), 128.4 (Ar, 2C), 127.2 (Ar, 2C), 126.8 (Ar), 120.8, 113.4 (Ar, 2C), 102.4, 93.5 (OCH <sub>2</sub> ), 79.3 (CH <sub>2</sub> ), 76.1 (CH), 74.0 (CH), 60.2 (CH), 56.1 (OCH <sub>3</sub> ), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 52.4 (OCH <sub>3</sub> ), 43.2 (NCH <sub>2</sub> ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	2992, 1940, 1744, 1741, 1725.
<b>EM-ES</b> ( $m/z$ )	482 ( $M^+ + 1$ , 100), 481 ( $M^+$ , 11).



### Benzoato $\alpha$ -alénico (+)-86i



*Método C:* A partir de 273 mg (0.78 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-84g se obtuvieron 299 mg (77%) del producto (+)-86i como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

$[\alpha]_D = +28.0$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### $^1\text{H}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

3.29 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.03 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.18 (dd, 1H,  $J = 7.3, 5.0$  Hz, H4), 4.45 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{OCHH}$ ), 4.52 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{OCHH}$ ), 4.84 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.86 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz, H3), 5.20 (d, 2H,  $J = 1.7$  Hz,  $=\text{CHH}$ ), 6.35 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{OCH}$ ), 6.92 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 7.09 (m, 2H, Ar), 7.32 (m, 8H, Ar), 7.96 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

#### $^{13}\text{C}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

208.9 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 167.8 (CO), 164.9 (CO), 163.6, 135.4, 133.3, 131.8 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 127.8 (Ar, 2C), 127.6 (Ar), 127.3 (Ar), 126.7 (Ar, 2C), 122.1, 113.6 (Ar, 2C), 105.7, 96.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 80.8 ( $\text{CH}_2$ ), 79.1 (CH), 70.5 (CH), 58.6 (CH), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.2 ( $\text{NCH}_2$ ).

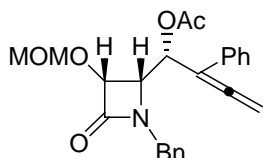
IR ( $\text{CHCl}_3$ )

2993, 1941, 1744, 1722.

EM-ES(m/z)

500 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 499 ( $\text{M}^+$ , 12).

### Acetato $\alpha$ -alénico (+)-86j



*Método D:* A partir de 100 mg (0.29 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-84g se obtuvieron 81 mg (71%) del producto (+)-86j como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +33.3$  (c 2.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### $^1\text{H}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

1.95 (s, 3H,  $\text{COMe}$ ), 3.30 (s, 3H, OMe), 4.05 (dd, 1H,  $J = 7.3, 5.1$  Hz, H4), 4.15 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.43 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{OCHH}$ ), 4.51 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{OCHH}$ ), 4.75 (d, 1H,  $J = 14.4$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.80 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H3), 5.19 (s ancho, 2H,  $=\text{CHH}$ ), 6.08 (dt, 1H,  $J = 7.3, 1.7$  Hz,  $\text{OCH}$ ), 7.24 (m, 10H, Ar).

#### $^{13}\text{C}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

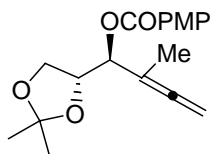
208.9 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 169.5 (CO), 167.8 (CO), 135.7, 133.2, 128.8 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 127.7 (Ar, 2C), 127.6 (Ar), 127.4 (Ar), 126.8 (Ar, 2C), 105.5, 96.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 80.7 ( $\text{CH}_2$ ), 79.0 (CH), 70.4 (CH), 58.8 (CH), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.5 ( $\text{NCH}_2$ ), 20.9 ( $\text{COCH}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

2995, 1940, 1745, 1720.

EM-ES(m/z)

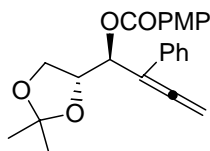
408 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 407 ( $\text{M}^+$ , 7).

**Benzoato  $\alpha$ -alénico (+)-109a**

**Método C:** A partir de 115 mg (0.74 mmol) del alenol (–)-**107a** se obtuvieron 185 mg (78%) de producto (+)-**109a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

$[\alpha]_D = +70.6$  ( $c$  1.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.34 (s, 3H, Me), 1.36 (s, 3H, Me), 1.79 (t, 3H, $J = 3.3$ Hz, Me), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.09 (m, 2H, OCH+OCHH), 4.44 (dd, 1H, $J = 11.5$ , 6.0 Hz, OCHH), 4.80 (m, 2H, =CHH), 5.57 (m, 1H, OCH), 6.93 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar), 8.02 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	206.9 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 165.3, 163.5 (CO), 131.9, 131.8 (Ar, 2C), 122.4, 113.7 (Ar, 2C), 109.6, 96.7, 76.0 (OCH), 73.8 (OCH), 65.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	2991, 1942, 1724.
<b>EM-ES (m/z)</b>	319 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 318 ( $\text{M}^+$ , 3).

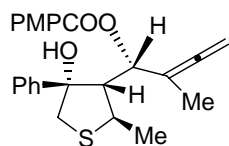
**Benzoato  $\alpha$ -alénico (+)-109b**

**Método C:** A partir de 282 mg (1.15 mmol) del alenol (+)-**107b** se obtuvieron 242 mg (53%) de producto (+)-**109b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

$[\alpha]_D = +8.0$  ( $c$  0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.31 (s, 3H, Me), 1.34 (s, 3H, Me), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.11 (dd, 1H, $J = 8.3$ , 6.8 Hz, OCH), 4.22 (m, 1H, OCHH), 4.54 (m, 1H, OCHH), 5.25 (t, 2H, $J = 2.1$ Hz, =CHH), 6.26 (m, 1H, OCH), 6.93 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.31 (m, 4H, Ar), 7.50 (m, 1H, Ar), 8.04 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	208.8 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 165.3 (CO), 163.5, 133.7, 131.9 (Ar, 2C), 128.7 (Ar), 127.4 (Ar, 2C), 126.6 (Ar, 2C), 122.4, 113.6 (Ar, 2C), 109.6, 104.8, 80.7 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 76.4 (CH), 70.9 (CH), 65.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	2992, 1944, 1726.
<b>EM-ES (m/z)</b>	381 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 380 ( $\text{M}^+$ , 11).

### Benzoato $\alpha$ -alénico 146



**Método C:** A partir de 130 mg (0.50 mmol) del alenol **136a** se obtuvieron 116 mg (57%) del producto **146** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 12:1).

**$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

1.47 (t, 3H,  $J = 3.1$  Hz, Me), 1.59 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz, Me), 2.80 (dd, 1H,  $J = 9.3, 3.5$  Hz, CH), 2.93 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz, SCHH), 3.43 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz, SCHH), 3.63 (s ancho, 1H, OCH), 3.78 (m, 1H, SCH), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.72 (m, 2H, =CHH), 5.38 (m, 1H, OCH), 6.94 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.43 (m, 5H, Ar), 7.99 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

206.6 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 166.2 (CO), 163.0, 142.4, 131.8 (Ar, 2C), 128.4 (Ar, 2C), 127.4 (Ar), 125.4 (Ar, 2C), 122.0, 113.8 (Ar, 2C), 99.2, 85.9, 77.6 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 71.7 (CH), 60.6 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 46.0 ( $\text{SCH}_2$ ), 41.9 (CH), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )

1942, 1725.

**EM-ES** (m/z)

411 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 410 ( $\text{M}^+$ , 5).

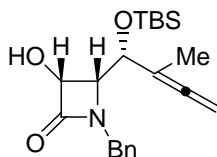
### V.2.6. Desprotección de los alcoholes $\gamma$ -alénicos 86

**Método A:**

Sobre una suspensión del benzoato correspondiente (0.63 mmol) en metanol (60 ml), se añadió a  $0^\circ\text{C}$  y en pequeñas porciones metóxido sódico (0.63 mmol). La reacción se dejó agitando a  $0^\circ\text{C}$  hasta completarse (c.c.f.). El metanol se eliminó a presión reducida, y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice como se indica en cada caso.

**Método B:**

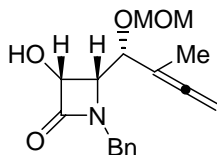
Una suspensión del metoximetiléter correspondiente (1.0 mmol) y tricloruro de bismuto (1.5 mmol) en diclorometano (10 ml) se calentó a  $60^\circ\text{C}$  en un tubo cerrado hasta desaparición completa del material inicial (c.c.f.). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice de la mezcla resultante con el eluyente adecuado condujo a los  $\alpha$ -alenoles **87** analíticamente puros.

Alcohol  $\gamma$ -alénico (–)-87a

**Método A:** A partir de 49 mg (0.11 mmol) del benzoato  $\alpha$ -alénico (–)-86a se obtuvieron 41 mg (100%) del producto (–)-87a como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = -15.8$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	0.14 (s, 3H, Me), 0.15 (s, 3H, Me), 0.96 (s, 9H, $^t\text{Bu}$ ), 1.65 (t, 3H, $J = 3.2$ Hz, Me), 3.67 (dd, 1H, $J = 7.1, 4.9$ Hz, H4), 4.18 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, NCHH), 4.52 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz, OCH), 4.72 (m, 2H, =CHH), 4.77 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H3), 4.86 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, NCHH), 7.29 (m, 5H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	206.9 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 169.5 (CO), 135.8, 128.5 (Ar, 5C), 127.7, 98.9, 75.9 (C=CH <sub>2</sub> ), 75.7 (CH), 73.7 (CH), 59.1 (CH), 45.3 (NCH <sub>2</sub> ), 25.9 ( $^t\text{Bu}$ ), 18.1, 14.0 (CH <sub>3</sub> ), –4.3 (CH <sub>3</sub> ), –4.7 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3445, 2992, 1944, 1744.
<b>EM-ES(m/z)</b>	374 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 373 ( $\text{M}^+$ , 12).

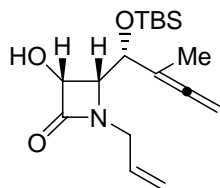
Alcohol  $\gamma$ -alénico (–)-87b

**Método A:** A partir de 117 mg (0.27 mmol) del benzoato  $\alpha$ -alénico (–)-86b se obtuvieron 96 mg (100%) del producto (–)-87b como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = -9.8$  (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.63 (t, 3H, $J = 3.2$ Hz, Me), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.78 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz, H4), 4.16 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, NCHH), 4.24 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, OCH), 4.30 (m, 1H, =CHH), 4.63 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, OCHH), 4.74 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, OCHH), 4.80 (m, 4H, H3+OH+=CHH+NCHH), 7.28 (m, 5H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	206.7 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 169.7 (CO), 135.8, 128.7 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 127.6 (Ar), 97.0, 95.7 (OCH <sub>2</sub> ), 77.1 (CH), 76.7 (C=CH <sub>2</sub> ), 76.3 (CH), 58.4 (CH), 56.3 (OCH <sub>3</sub> ), 45.3 (NCH <sub>2</sub> ), 15.3 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3430, 2990, 1940, 1742.
<b>EM-ES(m/z)</b>	304 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 303 ( $\text{M}^+$ , 7).
<b>Análisis</b>	Calculado: C, 67.31; H, 6.98; N, 4.62.
<b><math>\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4</math></b>	Encontrado: C, 67.44; H, 6.94; N, 4.59.

### Alcohol $\gamma$ -alénico (+)-87c

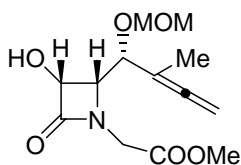


*Método A:* A partir de 71 mg (0.16 mmol) del benzoato  $\alpha$ -alénico (–)-86c se obtuvieron 52 mg (100%) del producto (+)-87c como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +3.1$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	0.10 (s, 3H, Me), 0.11 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 9H, $^t\text{Bu}$ ), 1.72 (t, 3H, $J = 3.2$ Hz, Me), 3.69 (m, 1H, $\text{NCHH}$ ), 3.81 (dd, 1H, $J = 7.1, 4.9$ Hz, H4), 4.21 (m, 1H, $\text{NCHH}$ ), 4.45 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz, $\text{OCH}$ ), 4.71 (m, 2H, $=\text{CHH}$ ), 4.83 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H3), 5.15 (ddd, 1H, $J = 6.6, 2.9, 1.5$ Hz, $=\text{CHH}$ ), 5.21 (s ancho, 1H, $=\text{CHH}$ ), 5.77 (m, 1H, $=\text{CH}$ ).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	207.0 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 169.7 (CO), 131.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 118.2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 98.8, 75.9 ( $\text{CH}_2$ ), 75.5 (CH), 73.7 (CH), 59.9 (CH), 44.0 ( $\text{NCH}_2$ ), 25.9 ( $^t\text{Bu}$ ), 18.0, 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), –4.3 ( $\text{CH}_3$ ), –4.8 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3442, 2990, 1941, 1745.
<b>EM-ES(m/z)</b>	324 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 323 ( $\text{M}^+$ , 21).

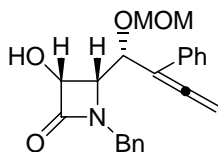
### Alcohol $\gamma$ -alénico (–)-87d



*Método A:* A partir de 87 mg (0.22 mmol) del benzoato  $\alpha$ -alénico (–)-86d se obtuvieron 68 mg (100%) del producto (–)-87d como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = -3.0$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.74 (t, 3H, $J = 3.2$ Hz, Me), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.90 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.14 (dd, 1H, $J = 6.1, 4.9$ Hz, H4), 4.30 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz, $\text{OCH}$ ), 4.38 (d, 1H, $J = 18.1$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.64 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCHH}$ ), 4.75 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCHH}$ ), 4.79 (m, 2H, $=\text{CHH}$ ), 4.98 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H3).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	206.8 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 168.7 (CO), 166.7 (CO), 96.7, 95.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 77.1 (CH), 76.6 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 76.4 (CH), 59.7 (CH), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 42.6 ( $\text{NCH}_2$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3427, 2988, 1938, 1744, 1728.
<b>EM-ES(m/z)</b>	286 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 285 ( $\text{M}^+$ , 5).

Alcohol  $\gamma$ -alénico (+)-87e

**Método A:** A partir de 197 mg (0.39 mmol) del benzoato  $\alpha$ -alénico (+)-86g se obtuvieron 164 mg (100%) del producto (+)-87e como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = +6.0$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

3.38 (s, 3H, OMe), 3.89 (dd, 1H,  $J = 6.0, 5.0$  Hz, H4), 4.23 (s ancho, 1H, OH), 4.23 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz, NCHH), 4.67 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz, OCHH), 4.76 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz, H3), 4.81 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz, OCHH), 4.86 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz, NCHH), 4.97 (d, 1H,  $J = 6.1$  Hz, OCH), 5.18 (s ancho, 2H, =CHH), 7.28 (m, 10H, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

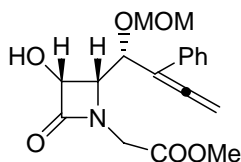
209.0 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 169.8 (CO), 135.7, 133.9, 128.6 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 127.6 (Ar), 127.3 (Ar), 126.9 (Ar, 2C), 104.6, 95.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 79.7 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 76.1 (CH), 74.8 (CH), 59.1 (CH), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.5 ( $\text{NCH}_2$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3426, 2990, 1942, 1743.

EM-ES(m/z)

366 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 365 ( $\text{M}^+$ , 24).

Alcohol  $\gamma$ -alénico (+)-87f

**Método A:** A partir de 60 mg (0.12 mmol) del benzoato  $\alpha$ -alénico (+)-86h se obtuvieron 48 mg (100%) del producto (+)-87f como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +9.5$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

3.38 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.92 (d, 1H,  $J = 18.1$  Hz, NCHH), 4.24 (dd, 1H,  $J = 5.6, 5.1$  Hz, H4), 4.41 (d, 1H,  $J = 17.8$  Hz, NCHH), 4.67 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz, OCHH), 4.80 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz, OCHH), 4.98 (m, 2H, H3+OCH), 5.23 (m, 2H, =CHH), 7.35 (m, 5H, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

208.9 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 168.5 (CO), 167.0 (CO), 139.2, 128.7 (Ar, 2C), 127.6 (Ar, 2C), 126.8 (Ar), 104.7, 95.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 80.0 ( $\text{CH}_2$ ), 76.7 (CH), 74.5 (CH), 60.4 (CH), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 42.7 ( $\text{NCH}_2$ ).

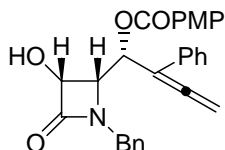
IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3428, 2992, 1944, 1745, 1725.

EM-ES(m/z)

348 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 347 ( $\text{M}^+$ , 11).

### Alcohol $\gamma$ -alénico (+)-87g



*Método B:* A partir de 66 mg (0.13 mmol) del benzoato  $\alpha$ -alénico (+)-86i se obtuvieron 36 mg (60%) del producto (+)-87g como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

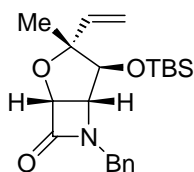
$[\alpha]_D = +58.0$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>1</sup> H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ )	3.88 (s, 3H, OMe), 3.97 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz, NCHH), 4.11 (dd, 1H, $J = 6.1, 4.9$ Hz, H4), 4.83 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, NCHH), 4.94 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, H3), 5.22 (s ancho, 2H, =CHH), 6.37 (dt, 1H, $J = 6.1, 2.2$ Hz, OCH), 6.93 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.08 (m, 2H, Ar), 7.32 (m, 8H, Ar), 7.97 (d, 2H, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN ( $\text{CDCl}_3$ )	208.7 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 169.3 (CO), 165.5 (CO), 164.6, 135.2, 133.2, 132.0 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 2C), 128.1 (Ar, 2C), 127.7 (Ar), 127.5 (Ar), 126.7 (Ar, 2C), 121.8, 113.8 (Ar, 2C), 105.6, 81.0 (CH), 76.3 (C=CH <sub>2</sub> ), 70.0 (CH), 59.2 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 45.4 (NCH <sub>2</sub> ).
IR ( $\text{CHCl}_3$ )	3426, 2991, 1941, 1745, 1729.
EM-ES(m/z)	456 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 455 ( $\text{M}^+$ , 17).

### V.2.7. Síntesis de los tetrahidrofuranos fusionados 88 catalizada por Au(III)

Sobre una disolución del  $\gamma$ -alénol apropiado (1.0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (1ml) se adicionó  $\text{AuCl}_3$  (0.05 mmol) y se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente y bajo argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. La cromatografía en columna de la mezcla resultante con el eluyente adecuado condujo a los aductos de tetrahidrofurano.

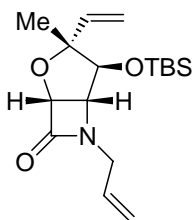
### Tetrahidrofurano fusionado (+)-88a



A partir de 50 mg (0.13 mmol) del alcohol  $\gamma$ -alénico (–)-87a se obtuvieron 28 mg (57%) del producto (+)-88a como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ )	−0.10 (s, 3H, Me), −0.03 (s, 3H, Me), 0.83 (s, 9H, $^t\text{Bu}$ ), 1.26 (s, 3H, Me), 3.80 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, H4), 3.88 (s, 1H, OCH), 4.04 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, NCHH), 4.47 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, NCHH), 5.84 (dd, 1H, $J = 17.3, 11.0$ Hz, =CH), 7.30 (m, 5H, Ar), 5.08 (dd, 1H, $J = 11.0, 0.7$ Hz, =CHH), 5.16 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, H3), 5.26 (dd, 1H, $J = 17.3, 0.7$ Hz, =CHH).
$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ )	167.4 (CO), 142.1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 134.6, 128.9 (Ar, 2C), 128.8 (Ar, 2C), 128.2 (Ar), 113.3 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 91.7, 86.5 (CH), 75.0 (CH), 65.9 (CH), 45.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 25.6 ( $^t\text{Bu}$ ), 24.0, 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), −5.1 ( $\text{CH}_3$ ), −5.2 ( $\text{CH}_3$ ).
IR ( $\text{CHCl}_3$ )	1747.
EM-ES(m/z)	374 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 373 ( $\text{M}^+$ , 14).

#### Tetrahidrofurano fusionado (+)-88c



A partir de 50 mg (0.15 mmol) del alcohol  $\gamma$ -alénico (+)-**87b** se obtuvieron 28 mg (58%) del producto (+)-**88a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

$[\alpha]_D = +68.6$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ )	0.11 (s, 6H, 2Me), 0.92 (s, 9H, $^t\text{Bu}$ ), 1.31 (s, 3H, Me), 3.54 (m, 1H, NCHH), 3.90 (m, 1H, NCHH), 3.93 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, H4), 4.11 (s, 1H, OCH), 5.08 (dd, 1H, $J = 11.0, 0.7$ Hz, =CHH), 5.16 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, H3), 5.23 (m, 2H, =CHH), 5.29 (m, 1H, =CHH), 5.76 (m, 1H, =CH), 5.96 (dd, 1H, $J = 17.6, 11.0$ Hz, =CH).
$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ )	162.1 (CO), 142.2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131.6 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 119.5 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 113.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 91.7, 86.6 (CH), 75.2 (CH), 66.1 (CH), 43.6 ( $\text{NCH}_2$ ), 25.8, 25.7 ( $^t\text{Bu}$ ), 24.0 ( $\text{CH}_3$ ), −4.8 ( $\text{CH}_3$ ), −5.0 ( $\text{CH}_3$ ).
IR ( $\text{CHCl}_3$ )	1746.
EM-ES(m/z)	324 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 323 ( $\text{M}^+$ , 10).

#### V.2.8. Síntesis del tetrahidrofurano fusionado 88b catalizada por Ag(I)

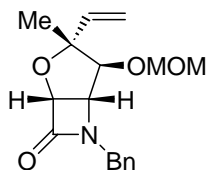
Sobre una suspensión del  $\gamma$ -aleno ( $-$ )-**87b** (0.14 mmol) en acetona/agua (1:1) (0.3 ml) se añadió nitrato de plata (0.14 mmol). La reacción se calentó a reflujo hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente, y se añadió salmuera (2 ml). Luego se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica obtenida se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando el eluyente que se indica en cada caso.



---

**Tetrahidrofurano fusionado (+)-88b**


---



A partir de 50 mg (0.14 mmol) del alcohol  $\gamma$ -alénico (–)-**87b** se obtuvieron 25 mg (50%) del producto (+)-**88d** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:2).

$[\alpha]_D = +23.0$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

1.41 (s, 3H, Me), 3.26 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 1H, OCH), 3.79 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, OCHH), 3.95 (dd, 1H,  $J = 4.1, 1.2$  Hz, H4), 4.21 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz, NCHH), 4.65 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz, NCHH), 5.15 (dd, 1H,  $J = 10.7, 1.5$  Hz, =CHH), 5.21 (d, 1H,  $J = 4.1$  Hz, H3), 5.30 (dd, 1H,  $J = 17.3, 1.5$  Hz, =CHH), 4.13 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz, OCHH), 5.91 (dd, 1H,  $J = 17.5, 10.9$  Hz, =CH), 7.34 (m, 5H, Ar),

IR (CHCl<sub>3</sub>)

1745.

EM-ES(m/z)

304 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 303 ( $\text{M}^+$ , 11).**V.2.9. Reacciones de ciclación de los  $\gamma$ -alenoles **87** catalizadas por La(III)**

Sobre una suspensión del correspondiente  $\gamma$ -aleno **87** (1.0 mmol) en tolueno (10 ml) bajo argón se añadió  $\text{La}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3$  (0.05 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). La mezcla se filtró a través de celita y posteriormente se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando el eluyente adecuado.

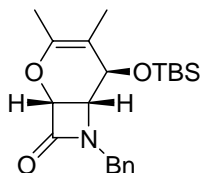
**Dihidropiranos (+)-89a y (+)-epim-89a**

A partir de 99 mg (0.31 mmol) del  $\gamma$ -aleno (–)-**87a**, se obtuvieron 52 mg (44%) del compuesto menos polar (+)-**89a** y 5 mg (4%) del compuesto más polar (+)-*epim*-**89a** después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1)

---

**Dihidropirano fusionado (+)-89a**


---



Aceite incoloro. Compuesto mayoritario.

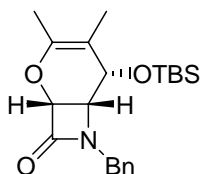
$[\alpha]_D = +33.2$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	−0.08 (s, 3H, Me), −0.06 (s, 3H, Me), 0.81 (s, 9H, <sup>t</sup> Bu), 1.44 (d, 3H, <i>J</i> = 0.9 Hz, Me), 1.80 (d, 3H, <i>J</i> = 0.9 Hz, Me), 3.75 (d, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, OCH), 3.83 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.9, 1.7 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.31 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz, NCHH), 4.47 (d, 1H, <i>J</i> = 15.1 Hz, NCHH), 5.05 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, H <sub>3</sub> ), 7.31 (m, 5H, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	165.9 (CO), 146.8, 135.7, 129.0 (Ar, 2C), 128.4 (Ar, 2C); 128.1 (Ar), 106.8, 78.1 (CH), 67.1 (CH), 61.3 (CH), 44.8 (NCH <sub>2</sub> ), 25.9 (CH <sub>3</sub> ), 25.7 ( <sup>t</sup> Bu), 18.0, 16.9 (CH <sub>3</sub> ), −4.64 (CH <sub>3</sub> ), −4.80 (CH <sub>3</sub> ).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	1746.
EM-ES( <i>m/z</i> )	374 ( <i>M</i> <sup>+</sup> + 1, 100), 373 ( <i>M</i> <sup>+</sup> , 11).

---

**Dihidropirano fusionado (+)-*epim*-89a**


---



Aceite incoloro. Compuesto minoritario.

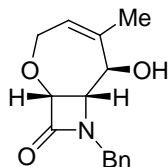
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +14.6 (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	−0.01 (s, 3H, Me), 0.07 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 9H, <sup>t</sup> Bu), 1.63 (t, 3H, <i>J</i> = 1.2 Hz, Me), 1.84 (m, 3H, Me), 4.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.9, 3.8 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.33 (d, 1H, <i>J</i> = 15.4 Hz, NCHH), 4.48 (m, 1H, OCH), 4.78 (d, 1H, <i>J</i> = 15.8 Hz, NCHH), 4.94 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, H <sub>3</sub> ), 7.28 (m, 5H, Ar).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	1746.
EM-ES( <i>m/z</i> )	374 ( <i>M</i> <sup>+</sup> + 1, 100), 373 ( <i>M</i> <sup>+</sup> , 9).

---

**Tetrahidrooxepina fusionada (+)-96**


---



A partir de 10 mg (0.03 mmol) del  $\gamma$ -aleno (*−*)-**87b** se obtuvieron 5 mg (58%) del producto (+)-**96** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +51.8 (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1.84 (d, 3H, <i>J</i> = 1.0 Hz, Me), 3.98 (t, 1H, <i>J</i> = 4.9 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.20 (d, 1H, <i>J</i> = 15.1 Hz, NCHH), 4.21 (m, 1H, OCHH), 4.56 (m, 1H, OCHH), 4.58 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz, NCHH), 4.76 (t, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, OCH), 5.16 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, H <sub>3</sub> ), 5.66 (m, 1H, =CH), 7.30 (m, 5H, Ar).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	1745.

**EM-ES (m/z)** 260 ( $M^+ + 1$ , 100), 259 ( $M^+$ , 11).

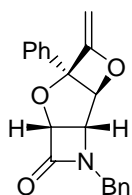
### Dihidropirano (+)-89b y triciclo (+)-97

A partir de 30 mg (0.07 mmol) del  $\gamma$ -alenol (+)-87e se obtuvieron 2 mg (7%) del compuesto menos polar (+)-89b y 17 mg (77%) del compuesto más polar (+)-97 después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

---

#### Triciclo fusionado (+)-97

---



Compuesto mayoritario. Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +58.3$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN** 4.17 (dd, 1H,  $J = 5.1, 4.5$  Hz, H4), 4.43 (t, 1H,  $J = 0.6$  Hz, =CHH), 4.47 (s, 2H, NCHH), 4.97 (t, 1H,  $J = 1.6$  Hz, =CHH), 5.29 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz, H3), 5.76 (ddd, 1H,  $J = 4.4, 1.7, 0.7$  Hz, OCH), 7.06 (m, 2H, Ar), 7.33 (m, 8H, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** 167.5 (CO), 152.7, 138.7, 135.6, 129.0 (Ar), 128.8 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.3 (Ar), 128.1 (Ar, 2C), 127.4 (Ar, 2C), 122.2, 101.1 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 78.7 (OCH), 66.1 (OCH), 49.1 (CH), 45.2 ( $\text{NCH}_2$ ).

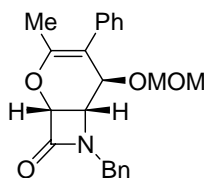
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ) 1751.

**EM-ES (m/z)** 320 ( $M^+ + 1$ , 100), 319 ( $M^+$ , 11).

---

#### Dihidropirano fusionado (+)-89b

---



Compuesto minoritario. Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +96.7$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN** 1.92 (s, 3H, Me), 3.23 (s, 3H, Me), 4.18 (m, 1H, OCH), 4.18 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H4), 4.33 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz, NCHH), 4.49 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz, NCHH), 4.57 (dd, 2H,  $J = 14.9, 7.1$  Hz, OCHH), 5.18 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H3), 7.05 (m, 2H, Ar), 7.27 (m, 8H, Ar).

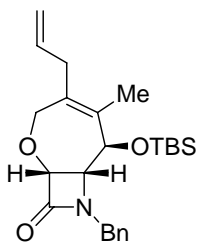
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ) 1746.

**EM-ES (m/z)** 374 ( $M^+ + 1$ , 100), 373 ( $M^+$ , 11).

#### V.2.10. Síntesis de tetrahidrooxepinas fusionadas catalizadas por Pd(II)

Sobre una suspensión del  $\gamma$ -aleno apropiado (1.0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml) se añadieron sucesivamente el correspondiente bromuro de alilo (5.0 mmol) y el catalizador de PdCl<sub>2</sub> (0.05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón hasta desaparición de los reactivos (c.c.f). Cuando la reacción terminó se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó varias veces con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice de la mezcla resultante con el eluyente adecuado condujo a los aductos de tetrahidrooxepina.

##### Tetrahidrooxepina fusionada (–)-90a



A partir de 50 mg (0.13 mmol) del alcohol  $\gamma$ -alénico (–)-87a se obtuvieron 45 mg (83%) del producto (–)-90a como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

$[\alpha]_D = -19.7$  ( $c$  3.0, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

0.10 (s, 3H, Me), 0.20 (s, 3H, Me), 1.01 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.67 (s, 3H, Me), 2.45 (dd, 1H,  $J = 15.7, 6.2$  Hz, CHH), 2.63 (dd, 1H,  $J = 15.9, 5.6$  Hz, CHH), 3.50 (dd, 1H,  $J = 9.3, 4.4$  Hz, H4), 4.96 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz, NCHH), 4.98 (m, 2H, =CHH), 5.24 (m, 1H, OCH), 4.09 (dt, 1H,  $J = 17.1, 1.8$  Hz, OCHH), 4.11 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz, NCHH), 4.47 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H3), 4.52 (d, 1H,  $J = 16.9$  Hz, OCHH), 5.66 (m, 1H, =CH), 7.30 (m, 5H, Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

166.1 (CO), 136.0, 134.1 (CH=CH<sub>2</sub>), 132.2, 128.7 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 127.7, 126.2 (CH), 115.2 (CH=CH<sub>2</sub>), 81.5 (CH), 74.0 (OCH<sub>2</sub>), 72.6 (CH), 61.3 (CH), 45.6 (NCH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (3CH<sub>3</sub>), 18.0, 14.1 (<sup>t</sup>Bu), –4.76 (CH<sub>3</sub>), –4.95 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)

1745.

**EM-ES (m/z)**

414 ( $M^+ + 1$ , 100), 413 ( $M^+$ , 23).

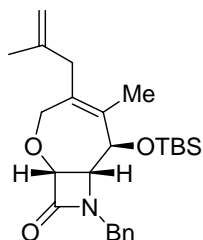
**Análisis**

Calculado: C, 69.69; H, 8.53; N, 3.39.

C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>Si

Encontrado: C, 69.81; H, 8.49; N, 3.37.

### Tetrahidrooxepina fusionada (–)-90b



A partir de 16 mg (0.04 mmol) del alcohol  $\gamma$ -alénico (–)-87a se obtuvieron 12 mg (67%) del producto (–)-90b como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

$[\alpha]_D = -11.4$  (c 1.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### $^1\text{H}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

0.10 (s, 3H, Me), 0.20 (s, 3H, Me), 1.01 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.66 (s, 3H, Me), 1.68 (s, 3H, Me), 2.50 (d, 2H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CHH}$ ), 3.52 (dd, 1H,  $J = 9.3$ , 4.4 Hz, H4), 3.93 (dt, 1H,  $J = 16.8$ , 1.7 Hz,  $\text{OCHH}$ ), 4.13 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.49 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H3), 4.52 (m, 1H,  $\text{OCHH}$ ), 4.61 (s ancho, 1H,  $=\text{CHH}$ ), 4.72 (s ancho, 1H,  $=\text{CHH}$ ), 4.89 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 5.27 (m, 1H,  $\text{OCH}$ ), 7.31 (m, 5H, Ar).

#### $^{13}\text{C}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

166.2 (CO), 141.8, 136.1, 132.9, 128.8 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 127.7 (Ar), 126.4, 110.3 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 81.5 (CH), 74.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 72.7 (CH), 61.3 (CH), 45.6 ( $\text{NCH}_2$ ), 38.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $^t\text{Bu}$ ), 22.6 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0, 14.5 ( $\text{CH}_3$ ), –4.7 ( $\text{CH}_3$ ), –5.0 ( $\text{CH}_3$ ).

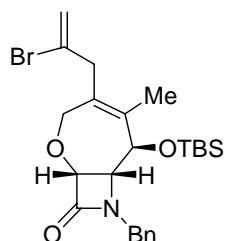
IR ( $\text{CHCl}_3$ )

1745.

EM-ES (m/z)

428 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 427 ( $\text{M}^+$ , 17).

### Tetrahidrooxepina fusionada (–)-90c



A partir de 24 mg (0.06 mmol) del alcohol  $\gamma$ -alénico (–)-87a se obtuvieron 19 mg (63%) del producto (–)-90c como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = -17.6$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### $^1\text{H}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

0.10 (s, 3H, Me), 0.20 (s, 3H, Me), 1.02 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.70 (s, 3H, Me), 2.98 (d, 2H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CHH}$ ), 3.53 (dd, 1H,  $J = 9.3$ , 4.4 Hz, H4), 3.99 (m, 1H,  $\text{OCHH}$ ), 4.12 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.51 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H3), 4.61 (m, 1H,  $\text{OCHH}$ ), 4.90 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 5.22 (m, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.45 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz,  $=\text{CHH}$ ), 5.57 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz,  $=\text{CHH}$ ), 7.30 (m, 5H, Ar).

#### $^{13}\text{C}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

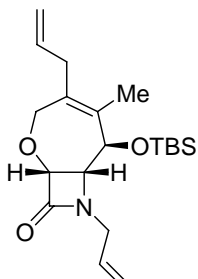
165.9 (CO), 136.0, 135.6, 130.3, 128.8 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 127.8 (Ar), 124.8, 116.9 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 81.5 (CH), 73.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 72.6 (CH), 61.1 (CH), 45.6 ( $\text{NCH}_2$ ), 41.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $^t\text{Bu}$ ), 18.0, 14.7 ( $\text{CH}_3$ ), –4.9 ( $\text{CH}_3$ ), –5.0 ( $\text{CH}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

1745.

**EM-ES (m/z)** 493 ( $M^+ + 1$ , 100), 491 ( $M^+$ , 98).

#### Tetrahidrooxepina fusionada (+)-90d



A partir de 20 mg (0.06 mmol) del alcohol  $\gamma$ -alénico (+)-**87b** se obtuvieron 22 mg (94%) del producto (+)-**90d** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +5.2$  (c 2.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

0.07 (s, 3H, Me), 0.12 (s, 3H, Me), 0.96 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.69 (s, 3H, Me), 2.48 (dd, 1H,  $J = 15.8, 6.2$  Hz,  $\text{CHH}$ ), 2.66 (dd, 1H,  $J = 16.1, 5.6$  Hz,  $\text{CHH}$ ), 3.62 (m, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 3.63 (dd, 1H,  $J = 9.3, 4.2$  Hz, H4), 3.96 (dt, 1H,  $J = 16.3, 1.7$  Hz,  $\text{OCHH}$ ), 4.25 [sistema AB ( $A=B=\text{dt}$ ), 1H,  $J = 5.1, 1.5$  Hz,  $\text{NCHH}$ ], 4.52 (m, 1H,  $\text{OCHH}$ ), 4.53 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H3), 5.04 (m, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.08 (m, 2H,  $=\text{CHH}$ ), 5.17 (m, 2H,  $=\text{CHH}$ ), 5.74 (m, 2H,  $=\text{CH}+\text{CH}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

166.1 (CO), 134.2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131.5 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131.3, 126.3, 118.3 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 115.2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 81.3 (CH), 74.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 72.5 (CH), 61.8 (CH), 44.3 ( $\text{NCH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $^t\text{Bu}$ ), 18.0, 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), -4.8 ( $\text{CH}_3$ ), -4.9 ( $\text{CH}_3$ ).

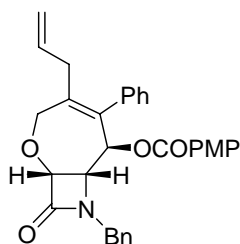
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )

1744.

**EM-ES (m/z)**

364 ( $M^+ + 1$ , 100), 363 ( $M^+$ , 17).

#### Tetrahidrooxepina fusionada (+)-90e



A partir de 34 mg (0.07 mmol) del alcohol  $\gamma$ -alénico (+)-**87g** se obtuvieron 23 mg (66%) del producto (+)-**90e** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +39.0$  (c 1.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2.40 (d, 2H, <i>J</i> = 6.6 Hz, CH <sub>2</sub> ), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.96 (d, 1H, <i>J</i> = 15.4 Hz, NCHH), 4.11 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.8, 4.4 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.20 (m, 1H, OCHH), 4.66 (d, 1H, <i>J</i> = 15.4 Hz, NCHH), 4.84 (d, 1H, <i>J</i> = 4.4 Hz, H <sub>3</sub> ), 4.89 (m, 3H, =CHH+OCHH), 5.53 (m, 1H, =CH), 6.62 (d, 1H, <i>J</i> = 9.8 Hz, OCH), 6.73 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz, Ar), 7.07 (m, 10H, Ar), 7.39 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	165.2 (CO), 164.7 (CO), 163.3, 137.5, 135.3 (CH=CH <sub>2</sub> ), 135.0, 134.9, 132.9 (Ar, 2C), 131.3 (Ar, 2C), 129.0, 128.6 (Ar, 2C), 128.0 (Ar, 2C), 127.6 (Ar, 2C), 126.8 (Ar, 2C), 121.8, 116.4 (CH=CH <sub>2</sub> ), 113.1 (Ar, 2C), 82.6 (CH), 73.8 (CH <sub>2</sub> ), 73.5 (CH), 61.6 (CH), 55.3 (OCH <sub>3</sub> ), 45.2 (NCH <sub>2</sub> ), 35.8 (CH <sub>2</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1745, 1730.
<b>EM-ES</b> (m/z)	496 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 495 (M <sup>+</sup> , 15).

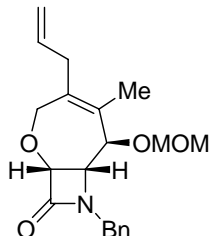
### Tetrahidrooxepinas fusionadas (–)-90f y (–)-91a

A partir de 50 mg (0.14 mmol) del alcohol γ-alénico (–)-87b se obtuvieron, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo 2:1), 19 mg (39%) del compuesto menos polar (–)-90f y 9 mg (21%) del compuesto más polar (–)-91a.

---

#### Tetrahidrooxepina fusionada (–)-90f

---



Aceite incoloro. Compuesto mayoritario.

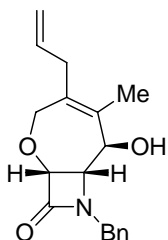
$[\alpha]_D = -15.4$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.67 (s, 3H, Me), 2.46 (dd, 1H, <i>J</i> = 16.3, 6.1 Hz, CHH), 2.67 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.9, 6.0 Hz, CHH), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.61 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.3, 4.4 Hz, H <sub>4</sub> ), 3.98 (dt, 1H, <i>J</i> = 16.8, 1.9 Hz, OCHH), 4.30 (d, 1H, <i>J</i> = 14.6 Hz, NCHH), 4.53 (m, 1H, OCHH), 4.55 (d, 1H, <i>J</i> = 6.3 Hz, OCHH), 4.56 (d, 1H, <i>J</i> = 4.4 Hz, H <sub>3</sub> ), 4.63 (d, 1H, <i>J</i> = 6.3 Hz, OCHH), 4.74 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz, NCHH), 4.96 (m, 2H, =CHH), 5.03 (t, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, OCH), 5.67 (m, 1H, =CH), 7.32 (m, 5H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	165.8 (CO), 135.9, 134.0 (CH=CH <sub>2</sub> ), 129.9, 128.7 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.2, 127.7 (Ar), 115.5 (CH=CH <sub>2</sub> ), 97.7 (OCH <sub>2</sub> ), 81.6 (CH), 78.6 (CH), 73.8 (OCH <sub>2</sub> ), 60.9 (CH), 56.7 (OCH <sub>3</sub> ), 45.4 (NCH <sub>2</sub> ), 34.3 (CH <sub>2</sub> ), 14.6 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1745.
<b>EM-ES</b> (m/z)	344 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 343 (M <sup>+</sup> , 11).

---

**Tetrahidrooxepina fusionada (–)-91a**


---



Aceite incoloro. Compuesto minoritario.

$[\alpha]_D = -3.0$  ( $c$  1.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

1.46 (s, 3H, Me), 2.82 (d, 2H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CHH}$ ), 3.84 (dd, 1H,  $J = 4.9$ , 1.1 Hz, H4), 3.84 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 3.95 (d, 1H,  $J = 12.7$  Hz, OH), 4.64 (m, 2H,  $\text{OCH} + \text{OCHH}$ ), 4.82 (m, 2H,  $\text{NCHH} + \text{OCHH}$ ), 4.91 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H3), 5.12 (m, 2H,  $=\text{CHH}$ ), 5.73 (m, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.13 (m, 2H, Ar), 7.32 (m, 3H, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

170.3 (CO), 135.8, 133.6 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131.8, 128.8 (Ar, 2C), 127.8 (Ar, 2C), 127.7 (Ar), 126.9, 116.9 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 87.2 (CH), 78.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 77.9 (CH), 58.4 (CH), 44.7 ( $\text{NCH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 9.7 ( $\text{CH}_3$ ).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

3440, 1746.

EM-ES (m/z)

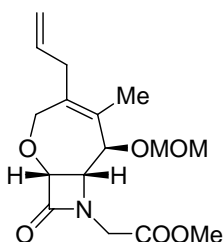
300 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 299 ( $\text{M}^+$ , 7).**Tetrahidrooxepinas fusionadas (–)-90g y (+)-91b**

A partir de 33 mg (0.11 mmol) del alcohol  $\gamma$ -alénico (–)-87d se obtuvieron, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo 1:1), 22 mg (60%) del compuesto menos polar (–)-90g y 8 mg (26%) del compuesto más polar (+)-91b.

---

**Tetrahidrooxepina fusionada (–)-90g**


---



Aceite incoloro. Compuesto mayoritario.

$[\alpha]_D = -5.4$  ( $c$  0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

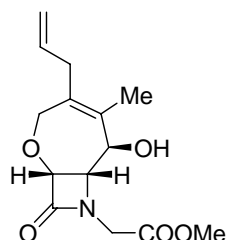


<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.72 (s ancho, 3H, Me), 2.59 (m, 2H, CHH), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.92 (m, 1H, OCHH), 3.93 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.5, 4.4 Hz, H4), 3.99 (d, 1H, <i>J</i> = 18.1 Hz, NCHH), 4.38 (d, 1H, <i>J</i> = 18.1 Hz, NCHH), 4.52 (m, 1H, OCHH), 4.59 (d, 1H, <i>J</i> = 6.1 Hz, OCHH), 4.67 (d, 1H, <i>J</i> = 4.4 Hz, H3), 4.70 (d, 1H, <i>J</i> = 6.1 Hz, OCHH), 5.00 (m, 2H, =CHH), 5.06 (t, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, OCH), 5.73 (m, 1H, =CH).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	168.5 (CO), 166.1 (CO), 134.0 (CH=CH <sub>2</sub> ), 129.9, 127.9, 115.5 (CH=CH <sub>2</sub> ), 97.6 (OCH <sub>2</sub> ), 82.0 (CH), 78.2 (CH), 74.1 (OCH <sub>2</sub> ), 61.9 (CH), 56.6 (OCH <sub>3</sub> ), 52.4 (OCH <sub>3</sub> ), 42.4 (NCH <sub>2</sub> ), 34.2 (CH <sub>3</sub> ), 14.2 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1746, 1728.
<b>EM-ES (m/z)</b>	326 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 325 (M <sup>+</sup> , 17).

---

**Tetrahidrooxepina fusionada (+)-91b**


---



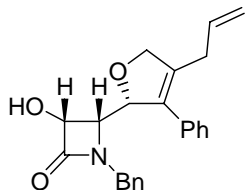
Aceite incoloro. Compuesto minoritario.

$[\alpha]_D = +18.6$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.69 (s ancho, 3H, Me), 2.85 (d, 2H, <i>J</i> = 6.1 Hz, CHH), 3.48 (d, 1H, <i>J</i> = 18.1 Hz, NCHH), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.97 (d, 1H, <i>J</i> = 12.7 Hz, OH), 4.26 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.9, 1.3 Hz, H4), 4.39 (d, 1H, <i>J</i> = 18.3 Hz, NCHH), 4.62 (m, 2H, OCH+OCHH), 5.01 (d, 1H, <i>J</i> = 4.9 Hz, H3), 5.03 (m, 3H, =CHH+OCHH), 5.69 (m, 1H, =CH).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3430, 1747, 1730.
<b>EM-ES (m/z)</b>	282 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 281 (M <sup>+</sup> , 9).

**V.2.11. Síntesis de tetrahidrofuranos no fusionados 92 catalizadas por Pd(II)**

Sobre una disolución del  $\gamma$ -aleno correspondiente (1.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se añadieron PdCl<sub>2</sub> (0.05 mmol) y bromuro de alilo (3.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón hasta la desaparición del material inicial (c.c.f.). Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice de la mezcla resultante con el eluyente adecuado condujo a los tetrahidrofuranos **92** analíticamente puros.

**Tetrahidrofurano no fusionado (+)-92a**

A partir de 50 mg (0.12 mmol) del alcohol  $\gamma$ -alénico (+)-**87e** se obtuvieron 26 mg (59%) del producto (+)-**92a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = +13.6$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

2.97 (m, 2H, CHH), 3.89 (dd, 1H,  $J = 5.0, 1.1$  Hz, H4), 3.92 (m, 1H, NCHH), 3.97 (d, 1H,  $J = 12.4$  Hz, OH), 4.56 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz, NCHH), 4.77 (dd, 1H,  $J = 12.7, 5.1$  Hz, H3), 4.81 (m, 2H, OCHH), 5.09 (m, 1H, =CHH), 5.16 (m, 1H, =CHH), 5.61 (m, 1H, OCH), 5.74 (m, 1H, =CH), 6.88 (m, 2H, Ar), 7.29 (m, 8H, Ar).

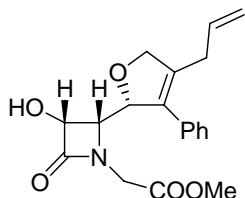
 **$^{13}\text{C}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

170.5 (CO), 136.3, 135.1, 133.6 (CH=CH<sub>2</sub>), 132.6, 131.3, 129.0 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.1 (Ar), 127.7 (Ar, 2C), 127.6 (Ar, 2C), 127.4 (Ar), 117.3 (CH=CH<sub>2</sub>), 86.5 (CH), 79.1 (CH<sub>2</sub>), 77.9 (CH), 59.2 (CH), 45.2 (NCH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

3432, 1742.

EM-ES (m/z)

362 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 361 ( $\text{M}^+$ , 17).**Tetrahidrofurano no fusionado (+)-92b**

A partir de 25 mg (0.06 mmol) del alcohol  $\gamma$ -alénico (+)-**87f** se obtuvieron 14 mg (66%) del producto (+)-**92b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = +80.0$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

3.04 (m, 2H, CHH), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.57 (d, 1H,  $J = 18.0$  Hz, NCHH), 3.95 (d, 1H,  $J = 12.7$  Hz, OH), 4.13 (dd, 1H,  $J = 5.1, 1.3$  Hz, H4), 4.34 (d, 1H,  $J = 18.0$  Hz, NCHH), 4.80 (m, 2H, OCHH), 4.92 (dd, 1H,  $J = 12.6, 5.1$  Hz, H3), 5.13 (m, 1H, =CHH), 5.20 (m, 1H, =CHH), 5.62 (m, 1H, OCH), 5.81 (m, 1H, =CH), 7.30 (m, 5H, Ar).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

3435, 1744.

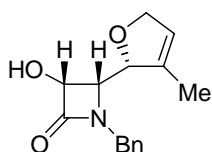
EM-ES (m/z)

344 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 343 ( $\text{M}^+$ , 11).

### V.2.12. Síntesis de tetrahidrofuranos no fusionados **93** catalizada por Au(III)

Sobre una disolución del correspondiente  $\gamma$ -alénol (1.0 mmol) en diclorometano (1.0 ml) se añadió  $\text{AuCl}_3$  (0.05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón hasta la desaparición del material inicial (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice de la mezcla resultante con el eluyente adecuado condujo a los tetrahidrofuranos **93** analíticamente puros.

#### Tetrahidrofurano no fusionado (+)-**93a**



A partir de 50 mg (0.14 mmol) del alcohol  $\gamma$ -alénico (–)-**87b** se obtuvieron 14 mg (37%) del producto (+)-**93a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = +2.0$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### $^1\text{H}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

1.60 (m, 3H, Me), 3.85 (dd, 1H,  $J = 5.1, 1.1$  Hz, H4), 3.93 (s, 1H, OH), 3.96 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz, NCHH), 4.73 (m, 3H, OCHHH+OCH), 4.82 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz, NCHH), 4.85 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H3), 5.54 (m, 1H, =CH), 7.17 (m, 2H, Ar). 7.31 (m, 3H, Ar).

#### $^{13}\text{C}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

170.2 (CO), 135.8, 134.9, 128.8 (Ar, 2C), 127.9 (Ar, 2C), 127.8 (Ar), 122.8 (C=CH), 85.6 (CH), 78.0 (CH), 76.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 58.3 (CH), 44.7 ( $\text{NCH}_2$ ), 12.3 ( $\text{CH}_3$ ).

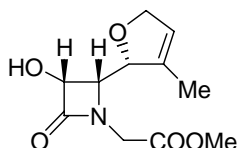
IR ( $\text{CHCl}_3$ )

1743.

EM-IE (m/z)

259 ( $\text{M}^+$ , 100).

#### Tetrahidrofurano no fusionado (+)-**93b**



A partir de 19 mg (0.06 mmol) del alcohol  $\gamma$ -alénico (–)-**87d** se obtuvieron 7 mg (49%) del producto (+)-**93b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

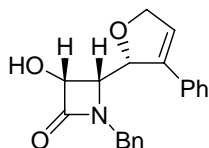
$[\alpha]_D = +13.4$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.81 (s, 3H, Me), 3.62 (d, 1H, $J = 18.0$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.98 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, OH), 4.28 (dd, 1H, $J = 5.0, 1.4$ Hz, H4), 4.41 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.69 (m, 2H, $\text{OCHH}$ ), 4.89 (m, 1H, OCH), 4.99 (dd, 1H, $J = 12.4, 5.0$ Hz, H3), 5.62 (m, 1H, $=\text{CH}$ ).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	172.1 (CO), 168.7 (CO), 135.3, 123.1 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 85.7 (CH), 78.5 (CH), 76.0 ( $\text{CH}_2$ ), 59.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.4 (CH), 41.6 ( $\text{NCH}_2$ ), 12.2 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	1742, 1726.
<b>EM-ES (m/z)</b>	242 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 241 ( $\text{M}^+$ , 11).

---

**Tetrahydrofurano no fusionado (+)-93c**


---



A partir de 49 mg (0.12 mmol) del alcohol  $\gamma$ -alénico (+)-**87e** se obtuvieron 21 mg (53%) del producto (+)-**93c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = +23.0$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	3.84 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.02 (dd, 1H, $J = 4.9, 1.1$ Hz, H4), 4.17 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz, OH), 4.56 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.80 (dd, 1H, $J = 12.7, 5.0$ Hz, H3), 4.87 (m, 2H, $\text{OCHH}$ ), 5.59 (m, 1H, OCH), 6.23 (q, 1H, $J = 1.9$ Hz, $=\text{CH}$ ), 6.71 (dd, 2H, $J = 7.7, 1.6$ Hz, Ar), 7.09 (m, 3H, Ar), 7.37 (m, 5H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	170.4 (CO), 135.9, 131.7, 129.1 (Ar, 2C), 128.9, 128.7 (Ar), 128.4 (Ar, 2C), 128.0 (Ar, 2C), 127.5 (Ar), 126.2 (Ar, 2C), 123.5 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 83.7 (CH), 78.2 (CH), 76.7 ( $\text{CH}_2$ ), 58.8 (CH), 45.3 ( $\text{NCH}_2$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	1745.
<b>EM-IE (m/z)</b>	321 ( $\text{M}^+$ , 100).

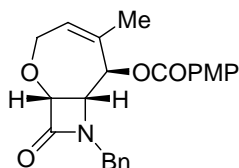
**V.2.13. Síntesis de las tetrahidrooxepinas fusionadas 94 y 95 a partir de los  $\gamma$ -alenoles metoximetilsustituídos catalizada por Au (III)**

Sobre una disolución del correspondiente  $\gamma$ -aleno metoximetilsustituído (1.0 mmol) en diclorometano (1.0 ml) se añadió  $\text{AuCl}_3$  (0.05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón hasta la desaparición del material inicial (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice de la mezcla resultante con el eluyente adecuado condujo a las tetrahidrooxepinas **94** ó **95** analíticamente puras.

---

**Tetrahidrooxepina fusionada (+)-94a**


---



A partir de 85 mg (0.19 mmol) del  $\gamma$ -alenol (–)-**86e** se obtuvieron 34 mg (45%) del producto (+)-**94a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

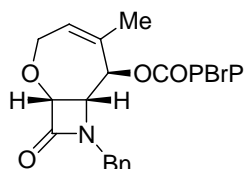
$[\alpha]_D = +28.3$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.62 (s, 3H, OMe), 3.91 (m, 4H, OMe+H4), 4.05 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, NCHH); 4.14 (m, 1H, OCHH), 4.63 (m, 1H, OCHH), 4.69 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, NCHH), 4.73 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, H3), 5.24 (m, 1H, OCH), 6.35 (m, 1H, =CH), 6.95 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar), 7.06 (m, 2H, Ar), 7.23 (m, 3H, Ar), 7.95 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	165.1 (CO), 163.8 (CO), 135.3, 133.3, 132.7 (Ar), 132.3 (Ar), 131.9 (Ar), 130.1 (Ar), 128.7 (Ar), 127.8 (Ar, 2C), 127.7 (Ar), 122.3, 121.6 (=CH), 113.7 (Ar, 2C), 82.4 (CH), 74.4 (CH), 70.9 ( $\text{CH}_2$ ), 61.0 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 45.2 (NCH <sub>2</sub> ), 20.3 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	1745, 1727.
<b>EM-ES</b> (m/z)	394 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 393 ( $\text{M}^+$ , 15).

---

**Tetrahidrooxepina fusionada (+)-94b**


---



PBrP= *p*-bromofenilo

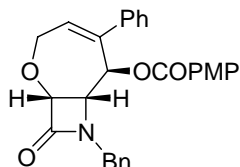
A partir de 55 mg (0.11 mmol) del  $\gamma$ -alenol (–)-**86f** se obtuvieron 27 mg (58%) del producto (+)-**94b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$[\alpha]_D = +26.3$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.60 (s ancho, 3H, Me), 3.99 (dd, 1H, $J = 9.5, 4.4$ Hz, H4), 4.12 (m, 1H, OCHH), 4.13 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz, NCHH), 4.64 (m, 1H, OCHH), 4.62 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz, NCHH), 4.76 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H3), 5.27 (s ancho, 1H, OCH), 6.33 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, =CH), 7.04 (m, 2H, Ar), 7.20 (m, 3H, Ar), 7.60 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.80 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	164.6 (CO), 162.2 (CO), 135.3, 132.2, 131.7, 131.8 (Ar, 2C), 131.3 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 127.9, 127.7 (Ar), 127.6 (Ar, 2C), 122.7 (C=CH), 82.5 (CH), 75.1 (CH), 70.9 ( $\text{CH}_2$ ), 61.3 (CH), 45.3 (NCH <sub>2</sub> ), 20.3 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	1744, 1728.

**EM-ES (m/z)** 443 ( $M^+ + 3$ , 100), 441 ( $M^+ + 1$ , 11).

#### Tetrahidrooxepina fusionada (+)-94c



A partir de 40 mg (0.08 mmol) del  $\gamma$ -aleno (**86i**) se obtuvieron 23 mg (62%) del producto (+)-**94c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +27.5$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

3.85 (s, 3H, OMe), 4.02 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz, NCHH), 4.18 (dd, 1H,  $J = 9.0$ , 4.4 Hz, H4), 4.35 (m, 1H, OCHH), 4.71 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz, NCHH), 4.83 (m, 1H, OCHH), 4.89 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H3), 5.52 (dd, 1H,  $J = 4.5$ , 2.8 Hz, OCH), 6.58 (dd, 1H,  $J = 9.3$ , 2.1 Hz, =CH), 6.80 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.10 (m, 5H, Ar), 7.23 (m, 5H, Ar), 7.63 (d, 2H, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

165.4 (CO), 164.7 (CO), 163.4, 139.3, 138.4, 131.6 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.1 (Ar, 2C), 128.0 (Ar, 2C), 127.8 (Ar), 127.7 (Ar, 2C), 127.5 (Ar), 127.1 (C=CH), 121.6, 113.4 (Ar, 2C), 83.2 (CH), 77.2 (CH), 73.1 (CH), 70.9 ( $\text{CH}_2$ ), 61.6 (CH), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.3 ( $\text{NCH}_2$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )

1746, 1731.

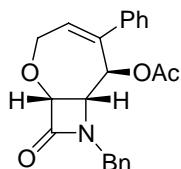
**EM-ES (m/z)**

456 ( $M^+ + 1$ , 100), 455 ( $M^+$ , 9).

#### Tetrahidrooxepinas fusionadas (+)-94d y (+)-95

A partir de 55 mg (0.14 mmol) del  $\gamma$ -aleno (**86j**) se obtuvieron, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo 2:1), 26 mg (57%) del compuesto más polar (+)-**95** y 9 mg (18%) del compuesto menos polar (+)-**94d**.

#### Tetrahidrooxepina fusionada (+)-94d



Aceite incoloro. Compuesto minoritario.

$[\alpha]_D = +13.0$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

2.00 (s, 3H, COMe), 4.01 (m, 4H, H4+OCHH+NCHH), 4.79 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz, NCHH), 4.90 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H3), 5.20 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, =CH), 6.10 (dt, 1H,  $J = 6.3$ , 2.2 Hz, OCH), 7.29 (m, 10H, Ar).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )

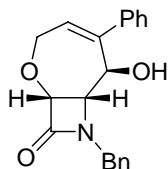
1744, 1729.

**EM-ES (m/z)** 364 ( $M^+ + 1$ , 100), 363 ( $M^+$ , 11).

---

**Tetrahidrooxepina fusionada (+)-95**

---



Aceite incoloro. Compuesto mayoritario.

$[\alpha]_D = +26.7$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-RMN}$**  4.11 (dd, 1H,  $J = 9.5, 4.4$  Hz, H4), 4.30 (m, 1H, OCHH), 4.33 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz, NCHH), 4.57 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz, NCHH), 4.78 (m, 1H, OCHH), 4.85 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H3), 5.45 (dd, 1H,  $J = 4.6, 2.4$  Hz, OCH), 6.25 (m, 1H, =CH), 7.05 (m, 2H, Ar), 7.28 (m, 8H, Ar).  
( $\text{CDCl}_3$ )

**$^{13}\text{C-RMN}$**  170.0 (CO), 139.6, 138.9, 136.1 (C=CH), 129.3 (Ar, 2C), 129.0, 128.7 (Ar, 2C), 128.2 (Ar, 2C), 128.1 (Ar, 2C), 127.9 (Ar), 127.6 (Ar), 83.1 (CH), 73.7 (CH), 71.4 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 (CH), 46.0 ( $\text{NCH}_2$ ).  
( $\text{CDCl}_3$ )

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ) 1745.

**EM-ES (m/z)** 322 ( $M^+ + 1$ , 100), 321 ( $M^+$ , 15).

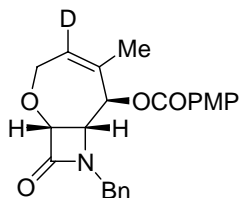
**V.2.14. Síntesis de la tetrahidrooxepina fusionada (–)-[4-D]-94a catalizada por Au (III)**

Sobre una disolución del  $\gamma$ -aleno (–)-**86e** (0.19 mmol) en diclorometano (0.19 ml) se añadió  $\text{AuCl}_3$  (0.0095 mmol) y  $\text{D}_2\text{O}$  (0.38 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón hasta la desaparición del material inicial (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice de la mezcla resultante con el eluyente adecuado condujo al aducto de tetrahidrooxepina puro.

---

**Tetrahidrooxepina fusionada (–)-[4-D]-94a**

---



A partir de 85 mg (0.19 mmol) del (metoximetiloxi)-aleno (–)-**86e** se obtuvieron 36 mg (48%) del producto (–)-[4-D]-**94a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

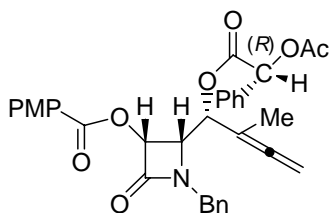
$[\alpha]_D = -13.0$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.57 (s ancho, 3H, Me), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.96 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.04 (m, 1H, H4), 4.80 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.85 (m, 3H, $\text{H3+OCHH}$ ), 5.69 (m, 1H, $\text{OCH}$ ), 6.95 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.12 (m, 1H, Ar), 7.23 (m, 4H, Ar), 7.98 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, Ar).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	1745, 1725.
<b>EM-ES</b> ( $m/z$ )	395 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 394 ( $\text{M}^+$ , 7).

### V.2.15. Preparación de los O-acetilmandelatos

Sobre una disolución del alcohol  $\alpha$ -alénico correspondiente (0.09 mmol) en diclorometano (1.0 ml) se añadieron sucesivamente el correspondiente ácido (*R*)-O-acetilmandélico o (*S*)-O-acetilmandélico (0.10 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (cat.) y finalmente una disolución de dicitohexilcarbodiimida (DCC) (0.18 mmol) en diclorometano (5 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, y se añadió éter dietílico. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice usando los disolventes adecuados en cada caso.

#### (*R*)-O-Acetilmandelato (–)-85a

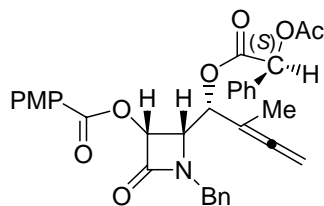


A partir de 70 mg (0.18 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-84a se obtuvieron 94 mg (92%) del (*R*)-O-acetilmandelato (–)-85a como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

$[\alpha]_D = -74.5$  ( $c$  2.7,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.55 (t, 3H, $J = 3.2$ Hz, Me), 2.21 (s, 3H, COMe), 3.15 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.04 (dd, 1H, $J = 7.8$ , 5.1 Hz, H4), 4.45 (m, 1H, $\text{C=CHH}$ ), 4.46 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, $\text{NCHH}$ ), 4.72 (ddd, 1H, $J = 11.0$ , 3.1, 2.0 Hz, $\text{C=CHH}$ ), 5.57 (dt, 1H, $J = 7.8$ , 1.9 Hz, $\text{OHCH}$ ), 5.96 (s, 1H, $\text{COCH}$ ), 6.03 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H3), 6.90 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 6.97 (m, 1H, Ar), 7.34 (m, 7H, Ar), 7.54 (m, 2H, Ar), 7.88 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	206.9 ( $\text{C=C=CH}_2$ ), 170.2 (CO), 167.9 (CO), 165.3 (CO), 164.3 (CO), 163.9, 135.1, 132.9 (Ar, 2C), 132.1 (Ar, 2C), 129.8, 129.1 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.1 (Ar, 2C), 128.0 (Ar, 2C), 120.6, 113.7 (Ar, 2C), 95.8, 78.0 ( $\text{CH}_H$ ), 75.0 (CH), 74.5 (CH), 73.7 (CH), 56.6 (CH), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 44.9 ( $\text{NCH}_2$ ), 20.6 ( $\text{COCH}_3$ ), 15.5 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	2990, 1942, 1752 (CO), 1746, 1734.
<b>EM-ES</b> ( $m/z$ )	570 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 569 ( $\text{M}^+$ , 11).



**(S)-O-Acetilmandelato (+)-85b**

A partir de 70 mg (0.18 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-**84a** se obtuvieron 87 mg (85%) del (S)-O-acetilmandelato (+)-**85b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +15.7$  (c 2.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

1.11 (t, 3H,  $J = 3.2$  Hz, Me), 2.25 (s, 3H, COMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.04 (dd, 1H,  $J = 8.8, 5.1$  Hz, H<sub>4</sub>), 4.10 (m, 1H, C=CHH), 4.17 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz, NCHH), 4.53 (ddd, 1H,  $J = 11.2, 3.2, 1.6$  Hz, C=CHH), 5.01 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz, NCHH), 5.59 (dt, 1H,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, OCH), 5.91 (s, 1H, COCH), 6.16 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H<sub>3</sub>), 6.90 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 7.38 (m, 10H, Ar), 7.96 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

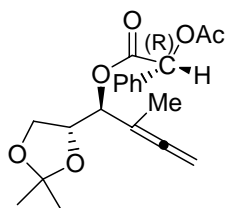
207.2 (C=C=CH<sub>2</sub>), 170.3 (CO), 167.9 (CO), 167.9 (CO), 165.3 (CO), 164.2, 135.1, 132.9 (Ar, 2C), 132.1 (Ar, 2C), 129.4, 128.9 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.1 (Ar, 2C), 127.6 (Ar, 2C), 120.6, 113.7 (Ar, 2C), 94.7, 77.3 (CH<sub>2</sub>), 74.5 (CH), 74.4 (CH), 73.7 (CH), 56.5 (CH), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 45.0 (NCH<sub>2</sub>), 20.6 (COCH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

2994, 1944, 1752 (CO), 1750, 1744, 1732.

EM-ES(m/z)

570 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 569 (M<sup>+</sup>, 5).

**(R)-O-Acetilmandelato (–)-108a**

A partir de 85 mg (0.46 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (–)-**107a** se obtuvieron 139 mg (71%) del (R)-O-acetilmandelato (–)-**108a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 7:1).

$[\alpha]_D = -17.8$  (c 2.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

1.35 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 1.45 (t, 3H,  $J = 3.7$  Hz, Me), 2.20 (s, 3H, COMe), 3.88 (dd, 1H,  $J = 8.7, 5.5$  Hz, OCHH), 4.04 (dd, 1H,  $J = 8.8, 6.3$  Hz, OCHH), 4.27 (c, 1H,  $J = 6.1$  Hz, OCH), 4.44 (ddd, 1H,  $J = 10.7, 3.4, 1.8$  Hz, C=CHH), 4.64 (ddd, 1H,  $J = 10.7, 3.2, 1.7$  Hz, C=CHH), 5.27 (dt, 1H,  $J = 6.1, 1.7$  Hz, OCH), 5.93 (s, 1H, COCH), 7.39 (m, 3H, Ar), 7.48 (m, 2H, Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

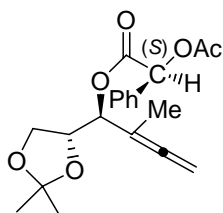
206.8 (C=C=CH<sub>2</sub>), 170.1 (CO), 167.9 (CO), 133.6, 129.2 (Ar), 128.7 (Ar, 2C), 127.7 (Ar, 2C), 109.7, 95.9, 76.7 (CH<sub>2</sub>), 75.4 (CH), 75.0 (CH), 74.3 (CH), 65.7 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

2990, 1942, 1750, 1742.

EM-ES(m/e) 361 ( $M^+ + 1$ , 100), 360 ( $M^+$ , 9).

### (S)-O-Acetilmandelato (+)-108b



A partir de 85 mg (0.46 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (–)-107a se obtuvieron 129 mg (66%) del (S)-O-acetilmandelato (+)-108b como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 7:1).

$[\alpha]_D = +90.8$  (c 2.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$^1\text{H-RMN}$   
( $\text{CDCl}_3$ )

1.07 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.75 (t, 3H,  $J = 3.2$  Hz, Me), 2.19 (s, 3H, COMe), 3.49 (dd, 1H,  $J = 8.5, 6.1$  Hz, OCHH), 3.74 (dd, 1H,  $J = 8.4, 6.5$  Hz, OCHH), 4.18 (c, 1H,  $J = 6.1$  Hz, OCH), 4.81 (dc, 2H,  $J = 3.2, 1.0$  Hz, C=CHH), 5.23 (dt, 1H,  $J = 6.1, 1.8$  Hz, OCH), 5.91 (s, 1H, COOCH), 7.38 (m, 3H, Ar), 7.47 (m, 2H, Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$   
( $\text{CDCl}_3$ )

206.9 (C=C=CH<sub>2</sub>), 170.0 (CO), 167.8 (CO), 133.5, 128.7 (Ar), 128.6 (Ar, 2C), 127.6 (Ar, 2C), 109.2, 96.1, 76.9 (CH<sub>2</sub>), 75.2 (CH), 75.0 (CH), 74.4 (CH), 65.3 (OCH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

2992, 1942, 1748, 1746.

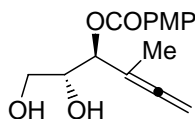
EM-ES(m/e)

361 ( $M^+ + 1$ , 100), 360 ( $M^+$ , 11).

### V.2.16. Preparación de los dioles 110

Sobre una suspensión de los correspondientes acetónido alenos 109 en una mezcla de acetonitrilo (10 ml) y agua (1 ml) se adicionó a 0°C el  $\text{BiCl}_3$  (0.05 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se dejó agitando a esa temperatura durante 14 horas. A continuación se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (ac, sat) para neutralizar la disolución, y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el eluyente indicado en cada caso.

### Diol $\alpha$ -alénico (–)-110a

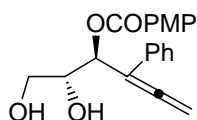


A partir de 394 mg (1.24 mmol) del acetónido (+)-109a se obtuvieron 345 mg (100%) de producto (–)-110a como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = -2.1$  (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.81 (t, 3H, $J = 3.2$ Hz, Me), 3.04 (s ancho, 2H, 2OH), 3.66 (dd, 1H, $J = 12.0, 5.5$ Hz, OCHH), 3.80 (dd, 1H, $J = 12.0, 3.1$ Hz, OCHH), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.96 (m, 1H, OCH), 4.82 (m, 2H, =CHH), 5.42 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, OCH), 6.91 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.97 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	207.2 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 165.9 (CO), 163.6, 131.8 (Ar, 2C), 121.8, 113.7 (Ar, 2C), 96.1, 76.5 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 74.6 (OCH), 71.6 (OCH), 62.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 15.1 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3440, 2990, 1942, 1725.
<b>EM-ES</b> ( $m/z$ )	279 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 278 ( $\text{M}^+$ , 11).

### Diol $\alpha$ -alénico (–)-110b



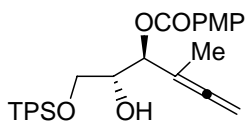
A partir de 389 mg (0.94 mmol) del acetónido (+)-**109b** se obtuvieron 346 mg (100%) de producto (–)-**110b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 1:1).

$[\alpha]_D = -3.7$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2.87 (s ancho, 2H, 2OH), 3.77 (m, 2H, OCHH), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.12 (m, 1H, OCH), 5.30 (m, 2H, =CHH), 6.03 (dt, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz, OCH), 6.91 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.30 (m, 3H, Ar), 7.49 (m, 2H, Ar), 7.99 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	209.3 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 166.2 (CO), 163.8, 133.9, 131.9 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 127.4 (Ar), 126.6 (Ar, 2C), 121.7, 113.7 (Ar, 2C), 104.4, 80.5 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 72.6 (OCH), 72.2 (OCH), 62.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3442, 2992, 1940, 1726.
<b>EM-ES</b> ( $m/z$ )	341 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 340 ( $\text{M}^+$ , 9).

### V.2.17. Síntesis de los alcoholes $\beta$ -alénicos 111

Sobre una suspensión del diol **110** (2.09 mmol) en DMF (30 ml) se añadieron sucesivamente imidazol (2.2 mmol) y *tert*-butilclorodifenilsilano o *tert*-butilclorodimetilsilano (2.2 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente hasta completarse (c.c.f.). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con salmuera, agua, se secó la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

**Alcohol  $\beta$ -alénico (–)-111a**

A partir de 314 mg (1.13 mmol) del diol (–)-**110a** se obtuvieron 571 mg (98%) de producto (–)-**111a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = -2.0$  (c 1.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

1.07 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.79 (t, 3H,  $J = 3.2$  Hz, Me), 2.65 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz, OH), 3.87 (m, 2H, OCHH), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.05 (m, 1H, OCH), 4.75 (m, 2H, =CHH), 5.50 (m, 1H, OCH), 6.90 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.37 (m, 5H, Ar), 7.68 (m, 5H, Ar), 7.92 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

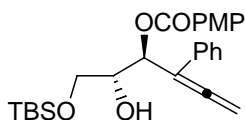
207.2 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 165.1 (CO), 163.4, 135.5 (Ar, 2C), 135.4 (Ar, 2C), 134.8 (Ar, 2C), 132.9, 132.7, 131.7 (Ar), 129.8 (Ar), 127.8 (Ar, 2C), 127.7 (Ar, 2C), 122.4, 113.6 (Ar, 2C), 96.5, 76.4 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 74.2 (OCH), 71.8 (OCH), 64.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 26.5 ( $^t\text{Bu}$ ), 19.2, 15.3 ( $\text{CH}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3432, 2990, 1941, 1723.

EM-ES (m/z)

517 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 516 ( $\text{M}^+$ , 5).

**Alcohol  $\beta$ -alénico (+)-111b**

A partir de 190 mg (0.56 mmol) del diol (–)-**110b** se obtuvieron 192 mg (75%) de producto (+)-**111b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

$[\alpha]_D = +14.0$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

0.02 (s, 3H, Me), 0.03 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 2.63 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz, OH), 3.77 (m, 2H, OCHH), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.09 (m, 1H, OCH), 5.22 (m, 2H, =CHH), 6.03 (dt, 1H,  $J = 6.6, 1.5$  Hz, OCH), 6.93 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 7.31 (m, 3H, Ar), 7.55 (m, 2H, Ar), 8.01 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

209.4 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 165.2 (CO), 163.5, 134.5 (Ar, 2C), 131.7 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.1 (Ar), 126.9 (Ar, 2C), 122.5, 113.7 (Ar, 2C), 105.2, 80.0 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 72.6 (OCH), 72.3 (OCH), 63.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 25.8 ( $^t\text{Bu}$ ), –5.4 ( $\text{CH}_3$ ), –5.5 ( $\text{CH}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3435, 2993, 1943, 1724.

EM-ES (m/z)

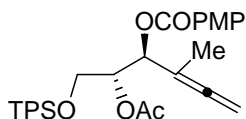
455 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 454 ( $\text{M}^+$ , 15).

**V.2.18. Síntesis del acetato  $\beta$ -alénico (–)-113**

Sobre una disolución del alcohol  $\beta$ -alénico (–)-**111a** (0.76 mmol) en diclorometano (8 ml) a 0°C se añadieron sucesivamente, anhídrido acético (0.92 mmol),

dimetilaminopiridina (cat.) y trietilamina (1.83 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice como se indica.

### Acetato $\beta$ -alénico (–)-113



A partir de 300 mg (0.76 mmol) del alcohol (–)-111a se obtuvieron 242 mg (73%) de producto (–)-113 como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = -1.8$  (c 1.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### $^1\text{H}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

1.05 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.76 (t, 3H,  $J = 3.2$  Hz, Me), 2.07 (s, 3H, COMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.96 (d, 2H,  $J = 4.6$  Hz, OCHH), 4.72 (m, 2H, =CHH), 5.40 (dd, 1H,  $J = 10.7, 5.0$  Hz, OCH), 5.67 (dt, 1H,  $J = 5.9, 1.8$  Hz, OCH), 6.92 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 7.38 (m, 5H, Ar), 7.69 (m, 5H, Ar), 7.93 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar).

#### $^{13}\text{C}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

206.9 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 170.1 (CO), 164.8 (CO), 163.5, 135.6 (Ar, 2C), 135.5 (Ar, 2C), 135.3, 134.8 (Ar, 2C), 133.2, 131.7 (Ar), 129.6 (Ar), 127.7 (Ar, 2C), 127.6 (Ar, 2C), 122.4, 113.7 (Ar, 2C), 95.9, 76.5 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 73.7 (CH), 72.5 (CH), 62.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 26.6 ( $^t\text{Bu}$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 19.0, 15.2 ( $\text{CH}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

2990, 1941, 1742, 1723.

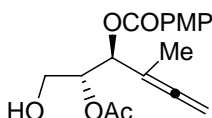
EM-ES (m/z)

559 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 558 ( $\text{M}^+$ , 3).

### V.2.19. Síntesis del alenol $\gamma$ -alénico (–)-112

Sobre una disolución del sililéter alénico (–)-113 (0.23 mmol) en THF anhidro (6 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de argón se añadió una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1.0 M en THF (0.38 ml, 0.38 mmol). La reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Cuando terminó se añadió una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (6 ml) y el crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### Alcohol $\gamma$ -alénico (–)-112



A partir de 100 mg (0.23 mmol) del sililéter (–)-113 se obtuvieron 42 mg (57%) de producto (–)-112 como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

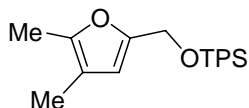
$[\alpha]_D = -3.6$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.80 (t, 3H, $J = 3.2$ Hz, Me), 2.08 (d, 3H, $J = 9.0$ Hz, COMe), 2.36 (dd, 1H, $J = 6.8, 5.0$ Hz, OH), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.32 (m, 1H, OCH), 4.49 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, OCHH), 4.58 (m, 1H, OCHH), 4.81 (m, 2H, =CHH), 5.33 (m, 1H, OCH), 6.93 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 8.01 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	205.6 ( $\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 171.1 (CO), 165.6 (CO), 163.6, 131.9 (Ar, 2C), 125.1, 113.7 (Ar, 2C), 98.7, 77.4 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 72.9 (CH), 71.7 (CH), 62.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 20.8 ( $\text{COCH}_3$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3432, 2988, 1940, 1742, 1724.
<b>EM-ES (m/z)</b>	321 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 320 ( $\text{M}^+$ , 15).

### V.2.20. Síntesis del furano 115

Sobre una disolución del  $\beta$ -aleno ( $-$ )-**111a** (0.18 mmol) en diclorometano (0.2 ml) bajo atmósfera de argón se añadieron sucesivamente  $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$  (0.0018 mmol) y TDMPP (0.0036 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió salmuera y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

#### Furano 115



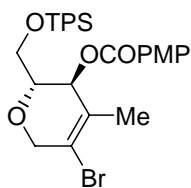
A partir de 70 mg (0.18 mmol) del  $\beta$ -aleno ( $-$ )-**111a** se obtuvieron 32 mg (47%) de producto **115** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 8:1).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.06 (s, 9H, $^t\text{Bu}$ ), 1.90 (s, 3H, Me), 2.17 (s, 3H, Me), 4.55 (s, 2H, OCHH), 5.90 (s, 1H, CH furano), 7.40 (m, 5H, Ar), 7.71 (m, 5H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	150.9, 148.5, 135.7 (Ar, 4C), 133.6, 133.5, 130.0 (Ar, 2C), 127.6 (Ar, 4C), 115.4, 110.7 (CH), 58.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 26.8 ( $^t\text{Bu}$ ), 18.1, 11.3 ( $\text{CH}_3$ ), 9.8 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>EM-ES (m/z)</b>	365 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 364 ( $\text{M}^+$ , 17).

### V.2.21. Preparación del dihidropirano 116 catalizada por Pd(II)

Sobre una disolución del  $\beta$ -aleno ( $-$ )-**111a** (0.15 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadieron sucesivamente  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.01 mmol), LiBr (0.74 mmol), carbonato potásico (0.18 mmol) y  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de oxígeno durante 2 horas. La fase orgánica se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### Dihidropirano (+)-116



A partir de 57 mg (0.15 mmol) del  $\beta$ -alenol (–)-**111a** se obtuvieron 10 mg (10%) de producto (+)-**116** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 9:1).

$[\alpha]_D = +21.9$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### $^1\text{H}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

1.08 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.80 (s ancho, 3H, Me), 3.84 (m, 3H,  $\text{OCHH}+\text{OCH}$ ), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.28 (dd, 2H,  $J = 4.1, 2.0$  Hz,  $\text{OCHH}$ ), 5.73 (m, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6.93 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 7.41 (m, 5H, Ar), 7.73 (m, 5H, Ar), 7.95 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

1725.

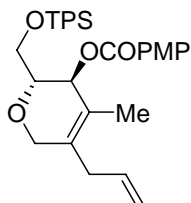
EM-ES (m/z)

596 ( $\text{M}^+ + 3, 100$ ), 594 ( $\text{M}^+ + 1, 98$ ).

### V.2.22. Preparación de los dihidropiranos 117 catalizada por Pd(II)

Sobre una disolución del correspondiente  $\beta$ -alenol **111** (1.0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (6 ml) se añadieron  $\text{PdCl}_2$  (0.05 mmol) y bromuro de alilo (3.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón hasta la desaparición del material inicial (c.c.f.). Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice de la mezcla resultante con el eluyente adecuado condujo a los aductos de tetrahydrofurano.

### Dihidropirano (+)-117a



A partir de 50 mg (0.13 mmol) del  $\beta$ -alenol (–)-**111a** se obtuvieron 58 mg (80%) de producto (+)-**117a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +18.4$  (c 2.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### $^1\text{H}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

1.08 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.63 (s ancho, 3H, Me), 2.74 (m, 2H,  $\text{CHH}$ ), 3.79 (m, 3H,  $\text{OCHH}+\text{OCH}$ ), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.08 (m, 2H,  $\text{OCHH}$ ), 5.01 (m, 1H,  $=\text{CHH}$ ), 5.09 (dd, 1H,  $J = 9.0, 1.6$  Hz,  $=\text{CHH}$ ), 5.56 (m, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.72 (m, 1H,  $=\text{CH}$ ), 6.92 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.36 (m, 5H, Ar), 7.68 (m, 5H, Ar), 7.96 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

#### $^{13}\text{C}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

166.1 (CO), 157.0, 135.6 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 135.2, 134.8 (Ar, 2C), 134.2, 133.4, 131.8 (Ar, 2C), 129.6 (Ar, 2C), 129.5 (Ar, 2C), 127.7 (Ar, 2C), 127.5 (Ar, 2C), 125.2, 121.2, 115.9 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 113.6 (Ar, 2C), 76.9 (OCH), 68.7 (OCH), 66.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 63.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 33.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6, 26.5 ( $^t\text{Bu}$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

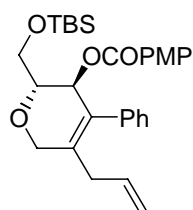
1744.

EM-ES (m/z)

557 ( $\text{M}^+ + 1, 100$ ), 556 ( $\text{M}^+, 7$ ).

## Dihidropiranos 117b y 117c

A partir de 75 mg (0.16 mmol) del  $\beta$ -aleno (**+**)-**111b** se obtuvieron, después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 8:1), 25 mg (32%) del compuesto menos polar (**+**)-**117b** y 19 mg (31%) del compuesto más polar (**+**)-**117c**.

Dihidropirano (**+**)-**117b**

Compuesto menos polar. Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +15.7$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

0.05 (s, 3H, Me), 0.08 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 2.69 (d, 2H,  $J = 6.1$  Hz, CHH), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.90 (m, 3H, OCHH+OCH), 4.28 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz, OCHH), 4.32 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, OCHH), 5.00 (m, 1H, =CHH), 5.07 (m, 1H, =CHH), 5.67 (m, 1H, =CH), 5.80 (m, 1H, OCH), 6.82 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.20 (m, 5H, Ar), 7.78 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

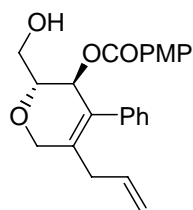
165.5 (CO), 163.2, 137.3, 135.4, 135.1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131.8, 131.5 (Ar, 2C), 128.9 (Ar, 2C), 128.0 (Ar, 2C), 127.1 (Ar), 122.4, 116.5 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 113.4 (Ar, 2C), 78.1 (OCH), 68.0 (OCH), 66.8 ( $\text{OCH}_2$ ), 63.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $^t\text{Bu}$ ), 18.4,  $-5.2$  ( $\text{CH}_3$ ),  $-5.3$  ( $\text{CH}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

1743.

EM-ES (m/z)

495 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 494 ( $\text{M}^+$ , 9).

Dihidropirano (**+**)-**117c**

Compuesto más polar. Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +10.3$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

2.72 (d, 2H,  $J = 7.1$  Hz, CHH), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.83 (m, 3H, OCHH+OCH), 4.27 (dd, 1H,  $J = 16.4, 2.0$  Hz, OCHH), 4.41 (dd, 1H,  $J = 16.3, 2.6$  Hz, OCHH), 5.01 (m, 1H, =CHH), 5.08 (m, 1H, =CHH), 5.69 (m, 1H, =CH), 5.93 (m, 1H, OCH), 6.81 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.22 (m, 5H, Ar), 7.69 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

163.5 (CO), 160.3, 136.8, 134.9, 134.8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131.6 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.1 (Ar, 2C), 127.2 (Ar), 121.8, 116.6 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 113.7, 113.5 (Ar, 2C), 77.4 (OCH), 67.7 (OCH), 67.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 62.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 34.5 ( $\text{CH}_2$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3432, 1743.

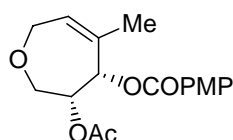


**EM-ES (m/z)** 381 ( $M^+ + 1$ , 100), 380 ( $M^+$ , 17).

### V.2.23. Preparación de la tetrahydrooxepina (+)-118 catalizada por Au(III)

Sobre una disolución del correspondiente  $\gamma$ -alenol (–)-**112** (0.16 mmol) en diclorometano (0.16 mL) se añadió  $\text{AuCl}_3$  (0.008 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 3 horas. Cuando la reacción terminó se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice de la mezcla resultante con el eluyente adecuado condujo a la tetrahydrooxepina (+)-**118**.

#### Tetrahydrooxepina (+)-118



A partir de 50 mg (0.16 mmol) del  $\gamma$ -alenol (–)-**112** se obtuvieron 34 mg (67%) de producto (+)-**118** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +5.4$  (c 1.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

1.85 (s ancho, 3H, Me), 2.01 (s, 3H, COMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.37 (m, 2H, OCHH), 4.64 (m, 2H, OCHH), 4.89 (m, 1H, OCH), 5.44 (m, 1H, OCH), 5.63 (m, 1H, =CH), 6.93 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 8.05 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

170.8 (CO), 165.7 (CO), 163.6, 134.7, 131.9 (Ar, 2C), 123.0 (C=CH), 122.3, 113.6 (Ar, 2C), 87.3 (OCH), 75.5 (OCH<sub>2</sub>), 73.1 (OCH), 62.2 (OCH<sub>2</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 21.1 (COCH<sub>3</sub>), 12.7 (CH<sub>3</sub>).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )

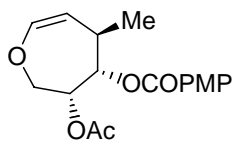
1744, 1725.

**EM-ES (m/z)**

321 ( $M^+ + 1$ , 100), 320 ( $M^+$ , 9).

### V.2.24. Preparación de la tetrahydrooxepina (+)-119 catalizada por Pt(II)

Sobre una disolución del  $\gamma$ -alenol (–)-**112** (0.15 mmol) en diclorometano (0.2 ml) bajo atmósfera de argón se añadieron sucesivamente  $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$  (0.0015 mmol) y TDMPP (0.003 mmol). La mezcla de reacción de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se adicionó salmuera y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó en cromatografía en columna sobre gel de sílice.

**Tetrahidrooxepina (+)-119**

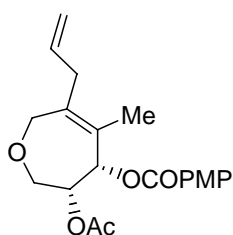
A partir de 48 mg (0.15 mmol) del  $\gamma$ -aleno ( $-$ )-**112** se obtuvieron 37 mg (77%) de producto (+)-**119** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

$[\alpha]_D = +6.2$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.15 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, Me), 2.05 (s, 3H, COMe), 2.95 (m, 1H, Me), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.43 (m, 3H, $\text{OCHH}+\text{OCH}$ ), 4.92 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz, $=\text{CH}$ ), 5.33 (dt, 1H, $J = 6.3, 2.9$ Hz, $\text{OCH}$ ), 6.27 (m, 1H, $=\text{CH}$ ), 6.94 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 8.02 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	165.5 (CO), 163.6 (CO), 163.5, 144.5 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 131.7 (Ar, 2C), 122.1, 113.7 (Ar, 2C), 105.9 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 86.1 (OCH), 72.5 (OCH), 62.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.6 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3+\text{CH}$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	1742, 1722.
<b>EM-ES</b> ( $m/z$ )	321 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 320 ( $\text{M}^+$ , 3).

**V.2.25. Preparación de la tetrahidrooxepina (+)-120 catalizada por Pd(II)**

Sobre una disolución del  $\gamma$ -aleno ( $-$ )-**112** (0.15 mmol) en  $N,N$ -dimetilformamida anhidra (0.9 ml) se añadieron  $\text{PdCl}_2$  (0.075 mmol) y bromuro de alilo (0.45 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 2 horas. Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice de la mezcla resultante con el eluyente adecuado condujo al aducto de tetrahidrooxepina.

**Tetrahidrooxepina (+)-120**

A partir de 48 mg (0.15 mmol) del  $\gamma$ -aleno ( $-$ )-**112** se obtuvieron 30 mg (56%) de producto (+)-**120** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 7:1).

$[\alpha]_D = +23.9$  ( $c$  0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

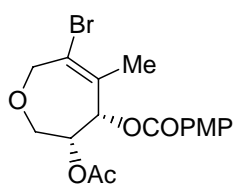
<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.75 (s ancho, 3H, Me), 2.01 (s, 3H, COMe), 2.85 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz, CHH), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.35 (m, 2H, $\text{OCHH}$ ), 4.58 (m, 2H, $\text{OCHH}$ ), 4.96 (m, 1H, $\text{OCH}$ ), 5.06 (m, 2H, $=\text{CHH}$ ), 5.44 (m, 1H, $\text{OCH}$ ), 5.73 (m, 1H, $=\text{CH}$ ), 6.93 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 8.05 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	169.6 (CO), 166.2 (CO), 165.6, 134.1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 132.6, 131.6 (Ar, 2C), 122.3, 116.3 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 113.8, 113.6 (Ar, 2C), 89.0 (CH), 73.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 73.0 (CH), 62.2 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	1744, 1724.

**EM-ES (m/z)** 361 ( $M^+ + 1$ , 100), 360 ( $M^+$ , 9).

### V.2.26. Preparación de la tetrahidrooxepina (+)-121 catalizada por Pd(II)

Sobre una disolución del  $\gamma$ -alenol (–)-**112** (0.15 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadieron sucesivamente  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.01 mmol), LiBr (0.74 mmol), carbonato potásico (0.18 mmol) y  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de oxígeno durante 9 horas. La fase orgánica se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó en cromatografía en columna sobre gel de sílice.

#### Tetrahidrooxepina (+)-121



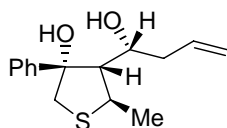
A partir de 48 mg (0.15 mmol) del  $\gamma$ -alenol (–)-**112** se obtuvieron 31 mg (51%) de producto (+)-**121** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +1.3$  (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.84 (m, 3H, Me), 2.03 (s, 3H, COMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.37 (m, 2H, OCHH), 4.64 (m, 2H, OCHH), 4.92 (m, 1H, OCH), 5.43 (m, 1H, OCH), 6.94 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 8.03 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	170.8 (CO), 163.7, 163.6, 132.5, 131.9, 131.7 (Ar, 2C), 121.9, 113.7 (Ar, 2C), 87.3 (OCH), 78.1 (OCH), 72.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 61.8 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 29.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	1741, 1723.
<b>EM-ES (m/z)</b>	400 ( $M^+ + 3$ , 100), 398 ( $M^+ + 1$ , 98).

### V.2.27. Síntesis de los alcoholes homoalílicos 134

Sobre una suspensión de cinc en polvo (6.0 mmol) y el correspondiente tetrahidrotiofeno-3-carbaldehído **133** (1.0 mmol) en THF/ $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac., sat.) (1:5, 5 ml) se añadió el correspondiente bromuro de alilo (3.0 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.) y el crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice tal y como se indica en cada caso.

Alcohol homoalílico ( $\pm$ )-**134a**

A partir de 50 mg (0.22 mmol) del aldehído **133a** se obtuvieron 43 mg (74%) del producto **134a** como un sólido blanco después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 8:1).

P.F. = 148–150 °C

**<sup>1</sup>H-RMN**

(CDCl<sub>3</sub>)

1.60 (d, 3H,  $J$  = 6.6 Hz, Me), 2.12 (td, 1H,  $J$  = 8.3, 1.5 Hz, CH), 2.30 (m, 2H, CHH), 2.81 (d, 1H,  $J$  = 11.9 Hz, SCHH), 3.44 (d, 1H,  $J$  = 11.7 Hz, SCHH), 3.72 (ddd, 1H,  $J$  = 8.5, 6.1, 1.5 Hz, OCH), 4.00 (dd, 1H,  $J$  = 8.5, 6.6 Hz, SCH), 5.03 (m, 2H, =CHH), 5.58 (m, 1H, =CH), 7.42 (m, 5H, Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN**

(CDCl<sub>3</sub>)

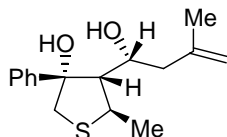
141.8, 134.5 (CH=CH<sub>2</sub>), 128.6 (Ar, 2C), 127.5 (Ar), 125.2 (Ar, 2C), 118.0 (CH=CH<sub>2</sub>), 88.7, 68.9 (SCH), 61.5 (OCH), 46.3 (SCH<sub>2</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 39.1 (CH), 24.6 (CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr)**

3460.

**EM-ES (m/z)**

265 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 264 (M<sup>+</sup>, 15).

Alcohol homoalílico ( $\pm$ )-**134b**

A partir de 50 mg (0.22 mmol) del aldehído **133a** se obtuvieron 34 mg (55%) del producto **134b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 8:1).

**<sup>1</sup>H-RMN**

(CDCl<sub>3</sub>)

1.43 (s, 3H, Me), 1.60 (d, 3H,  $J$  = 6.6 Hz, Me), 2.18 (m, 3H, CH+CHH), 2.83 (d, 1H,  $J$  = 11.9 Hz, SCHH), 3.46 (d, 1H,  $J$  = 11.9 Hz, SCHH), 3.83 (ddd, 1H,  $J$  = 8.3, 6.3, 1.7 Hz, OCH), 4.02 (dd, 1H,  $J$  = 8.5, 6.6 Hz, SCH), 4.65 (s ancho, 1H, =CHH), 4.78 (s ancho, 1H, =CHH), 7.42 (m, 5H, Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN**

(CDCl<sub>3</sub>)

142.1, 133.7, 128.5 (Ar, 2C), 127.4 (Ar), 125.2 (Ar, 2C), 113.5 (C=CH<sub>2</sub>), 87.8, 67.0 (SCH), 61.8 (OCH), 46.1 (SCH<sub>2</sub>), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH), 24.6 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)**

3463.

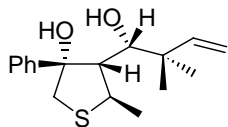
**EM-ES (m/z)**

279 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 278 (M<sup>+</sup>, 9).

---

**Alcohol homoolílico (±)-134c**


---



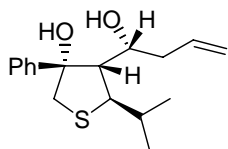
A partir de 50 mg (0.22 mmol) del aldehído **133a** se obtuvieron 31 mg (48%) del producto **134c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 12:1).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	0.83 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.56 (d, 3H, <i>J</i> = 6.6 Hz, Me), 2.24 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz, OH), 2.78 (d, 1H, <i>J</i> = 12.2 Hz, SCHH), 2.83 (d, 1H, <i>J</i> = 3.4 Hz, CH), 3.41 (d, 1H, <i>J</i> = 12.2 Hz, SCHH), 3.49 (d, 1H, <i>J</i> = 3.2 Hz, OCH), 3.78 (m, 1H, SCH), 4.93 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, =CHH), 5.00 (s ancho, 1H, =CHH), 5.74 (dd, 1H, <i>J</i> = 16.8, 11.5 Hz, =CH), 7.42 (m, 5H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	144.7, 130.2 (CH=CH <sub>2</sub> ), 128.4 (Ar, 2C), 127.4 (Ar), 125.5 (Ar, 2C), 112.6 (CH=CH <sub>2</sub> ), 89.6, 75.4 (SCH), 60.0 (OCH), 46.2 (SCH <sub>2</sub> ), 41.3, 39.4 (CH), 25.6 (CH <sub>3</sub> ), 24.6 (CH <sub>3</sub> ), 23.8 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3461.
<b>EM-ES (m/z)</b>	293 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 292 (M <sup>+</sup> , 11).

---

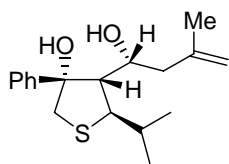
**Alcohol homoolílico (±)-134d**


---



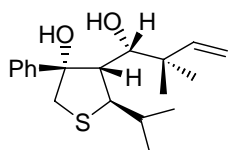
A partir de 75 mg (0.30 mmol) del aldehído **133b** se obtuvieron 54 mg (62%) del producto **134d** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.06 (d, 3H, <i>J</i> = 6.6 Hz, Me), 1.11 (d, 3H, <i>J</i> = 6.6 Hz, Me), 2.11 (m, 2H, CHH), 2.23 (m, 1H, CH), 2.28 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, CH), 2.71 (d, 1H, <i>J</i> = 12.2 Hz, SCHH), 3.19 (d, 1H, <i>J</i> = 12.0 Hz, SCHH), 3.45 (d, 1H, <i>J</i> = 1.7 Hz, OH), 3.80 (m, 2H, OH+OCH), 3.96 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 2.5 Hz, SCH), 5.00 (m, 2H, =CHH), 5.56 (m, 1H, =CH), 7.42 (m, 5H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	141.5, 134.7 (CH=CH <sub>2</sub> ), 128.5 (Ar, 2C), 127.5 (Ar), 125.1 (Ar, 2C), 117.6 (CH=CH <sub>2</sub> ), 88.3, 68.9 (CH), 56.4 (CH), 52.3 (CH), 47.2 (SCH <sub>2</sub> ), 40.5 (CH <sub>2</sub> ), 32.4 (CH), 23.6 (CH <sub>3</sub> ), 14.9 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3465.
<b>EM-ES (m/z)</b>	293 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 292 (M <sup>+</sup> , 17).

**Alcohol homoaalílico ( $\pm$ )-134e**

A partir de 75 mg (0.30 mmol) del aldehído **133b** se obtuvieron 47 mg (51%) del producto **134e** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 9:1).

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.08 (t, 6H, $J = 7.0$ Hz, 2Me), 1.40 (s, 3H, Me), 2.15 (m, 4H, $\text{CH}+\text{CHH}+\text{CH}$ ), 2.73 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $\text{SCHH}$ ), 3.22 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $\text{SCHH}$ ), 3.96 (m, 2H, $\text{OCH}+\text{SCH}$ ), 4.61 (s ancho, 1H, $=\text{CHH}$ ), 4.76 (s ancho, 1H, $=\text{CHH}$ ), 7.46 (m, 5H Ar).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	141.8, 128.4, 128.3 (Ar, 2C), 127.4 (Ar), 125.2 (Ar, 2C), 113.2 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 88.2, 67.0 (CH), 56.6 (CH), 52.5 (CH), 47.0 ( $\text{SCH}_2$ ), 44.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 (CH), 23.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3462.
<b>EM-ES</b> (m/z)	307 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 306 ( $\text{M}^+$ , 11).

**Alcohol homoaalílico ( $\pm$ )-134f**

A partir de 75 mg (0.30 mmol) del aldehído **133b** se obtuvieron 49 mg (51%) del producto **134f** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 9:1).

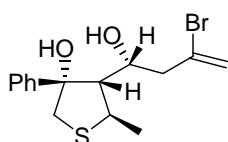
<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	0.83 (s, 3H, Me), 0.95 (s, 3H, Me), 0.97 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, Me), 1.09 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, Me), 1.69 (m, 1H, $\text{CH}$ ), 2.43 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}$ ), 2.66 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz, $\text{SCHH}$ ), 3.15 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz, $\text{SCHH}$ ), 3.29 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, $\text{OH}$ ), 3.50 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, $\text{OCH}$ ), 3.75 (dd, 1H, $J = 6.4$ , 2.2 Hz, $\text{SCH}$ ), 3.84 (s ancho, 1H, $\text{OH}$ ), 4.92 (dd, 1H, $J = 11.0$ , 1.5 Hz, $=\text{CHH}$ ), 5.00 (dd, 1H, $J = 4.6$ , 1.5 Hz, $=\text{CHH}$ ), 5.87 (dd, 1H, $J = 17.3$ , 11.1 Hz, $=\text{CH}$ ), 7.37 (m, 5H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	144.4, 130.3 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 128.5 (Ar, 2C), 127.4 (Ar), 125.3 (Ar, 2C), 112.1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 89.5, 75.9 (CH), 55.1 (CH), 51.7 (CH), 47.7 ( $\text{SCH}_2$ ), 41.1, 32.0 (CH), 25.6 ( $\text{CH}_3$ ), 24.2 ( $\text{CH}_3$ ), 23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3462.
<b>EM-ES</b> (m/z)	321 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 320 ( $\text{M}^+$ , 7).

**V.2.28. Síntesis de los alcoholes bromohomoaalílicos 135**

Sobre una suspensión del tetrahidrotiofeno-3-carbaldehído **133** (0.5 mmol),  $\text{BiCl}_3$  (0.1 mmol) y estaño (0.75 mmol) en medio acuoso saturado THF/ $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac., sat.) (1:5, 5ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió el 2,3-dibromopropeno (1.5 mmol). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.).

Se añadió disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y el crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice tal y como se indica en cada caso.

### Alcohol bromohomoalílico ( $\pm$ )-135a



A partir de 50 mg (0.22 mmol) del aldehído **133a** se obtuvieron 41 mg (55%) del producto **135a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 12:1).

#### $^1\text{H}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

1.58 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz, Me), 2.10 (dd, 1H,  $J = 8.5, 1.7$  Hz, CH), 2.54 (m, 2H, CHH), 2.82 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz, SCHH), 3.19 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, OH), 3.48 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz, SCHH), 3.64 (s, 1H, OH), 4.02 (m, 2H, OCH+SCH), 5.46 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz, =CHH), 5.58 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz, =CHH), 7.41 (m, 5H, Ar).

#### $^{13}\text{C}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

141.2, 130.1, 128.6 (Ar, 2C), 127.7 (Ar), 125.2 (Ar, 2C), 119.5 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 88.7, 67.3 (SCH), 61.5 (OCH), 47.7 ( $\text{SCH}_2$ ), 46.2 ( $\text{CH}_2$ ), 39.1 (CH), 24.6 ( $\text{CH}_3$ ).

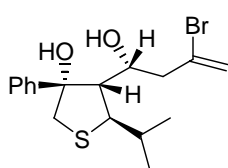
IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3464.

EM-ES ( $m/z$ )

344 ( $\text{M}^+ + 3, 100$ ), 342 ( $\text{M}^+ + 1, 98$ ).

### Alcohol bromohomoalílico ( $\pm$ )-135b



A partir de 75 mg (0.30 mmol) del aldehído **133b** se obtuvieron 55 mg (49%) del producto **135b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 9:1).

#### $^1\text{H}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

1.07 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, Me), 1.11 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz, Me), 2.07 (m, 1H, CH), 2.27 (dd, 1H,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, CH), 2.48 (m, 2H, CHH), 2.73 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz, SCHH), 3.23 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz, SCHH), 3.44 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz, OH), 3.71 (s ancho, 1H, OH), 3.95 (dd, 1H,  $J = 7.9, 2.6$  Hz, SCH), 4.15 (m, 1H, OCH), 5.45 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz, =CHH), 5.55 (d, 1H,  $J = 1.3$  Hz, =CHH), 7.43 (m, 5H, Ar).

#### $^{13}\text{C}$ -RMN

( $\text{CDCl}_3$ )

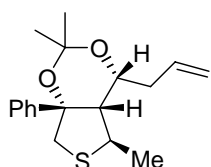
141.1, 130.2, 128.6 (Ar, 2C), 127.6 (Ar), 125.1 (Ar, 2C), 119.2 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 88.2, 67.4 (CH), 56.6 (CH), 52.4 (CH), 47.6 ( $\text{CH}_2$ ), 47.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 (CH), 23.6 ( $\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3462.

V.2.29. Síntesis de los 1,3-acetónidos **144** y **145**

Una disolución del correspondiente diol (0.5 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (0.05 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (4 ml) se agitó a reflujo hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). El crudo de reacción se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice como se indica en cada caso.

Acetónido ( $\pm$ )-**144**

A partir de 100 mg (0.38 mmol) del alcohol **134a** se obtuvieron 54 mg (47%) del producto **144** como un sólido blanco después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

P.F. = 109–111°C

**<sup>1</sup>H-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

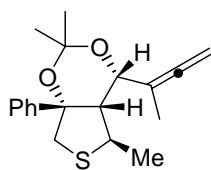
0.90 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 1.56 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, Me), 2.40 (m, 3H, *CHH*+*CH*), 2.98 (s, 2H, *SCHH*), 4.11 (m, 2H, *OCH*+*SCH*), 5.16 (m, 2H, =*CHH*), 5.83 (m, 1H, =*CH*), 7.36 (m, 5H, Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

144.3, 135.9 (CH=CH<sub>2</sub>), 129.2 (Ar, 2C), 128.4 (Ar), 126.6 (Ar, 2C), 117.2 (CH=CH<sub>2</sub>), 100.6, 89.2, 68.2 (CH), 51.5 (CH), 48.1 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 24.3 (CH<sub>3</sub>).

**EM-ES (m/z)**

305 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 304 (M<sup>+</sup>, 17).

Acetónido ( $\pm$ )-**145**

A partir de 65 mg (0.27 mmol) del alenol **136a** se obtuvieron 63 mg (74%) del producto **145** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

**<sup>1</sup>H-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

0.91 (s, 3H, Me), 1.51 (s, 3H, Me), 1.52 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, Me), 1.81 (dt, 3H, *J* = 2.4, 0.7 Hz, Me), 2.61 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.7 Hz, *CH*), 2.99 (s, 2H, *SCHH*), 4.11 (td, 1H, *J* = 7.1, 2.0 Hz, *SCH*), 4.44 (m, 1H, *OCH*), 4.88 (m, 2H, =*CHH*), 7.36 (m, 5H, Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

205.6 (C=C=CH<sub>2</sub>), 143.0, 128.6 (Ar, 2C), 125.4 (Ar), 125.1 (Ar, 2C), 100.5, 98.6, 87.7, 77.3 (C=CH<sub>2</sub>), 66.5 (CH), 49.6 (CH), 47.3 (SCH<sub>2</sub>), 40.6 (CH), 30.7 (CH<sub>3</sub>), 30.6 (CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>3</sub>), 15.8 (CH<sub>3</sub>).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)**

1942.

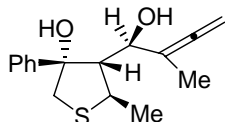


**EM-ES (m/z)** 317 ( $M^+ + 1$ , 100), 316 ( $M^+$ , 21).

### V.2.30. Síntesis del alcohol $\alpha$ -alénico **148**

Sobre una disolución del alcohol  $\alpha$ -alénico **136a** (0.13 mmol) en diclorometano (1.5 ml) a 0°C se añadieron sucesivamente, anhídrido acético (0.16 mmol), dimetilaminopiridina (cat.) y trietilamina (0.31 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, y se secó sobre  $MgSO_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

#### Alcohol $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-**148**



A partir de 30 mg (0.13 mmol) del alenol **136a** se obtuvieron 18 mg (61%) del producto **148** como un sólido blanco después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

P.F. = 126–128°C

#### $^1H$ -RMN

( $CDCl_3$ )

1.52 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz, Me), 1.55 (m, 3H, Me), 2.32 (dd, 1H,  $J = 10.0, 1.4$  Hz, CH), 2.83 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz, OH), 2.89 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz, SCHH), 3.40 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz, SCHH), 3.96 (m, 2H, OCH+SCH), 4.26 (s ancho, 1H, OH), 4.92 (m, 2H, =CHH), 7.45 (m, 5H, Ar).

#### $^{13}C$ -RMN

( $CDCl_3$ )

203.8 ( $C=C=CH_2$ ), 128.6 (Ar, 2C), 127.5, 127.4 (Ar), 125.2 (Ar, 2C), 101.9, 87.9, 79.5 ( $C=CH_2$ ), 68.4 (CH), 59.1 (CH), 45.5 ( $SCH_2$ ), 39.3 (CH), 22.2 ( $CH_3$ ), 15.4 ( $CH_3$ ).

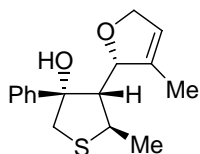
IR (KBr)

3464, 1943.

### V.2.31. Preparación del dihidrofurano **149** catalizada por Au(III)

Sobre una disolución del  $\alpha$ -alenol **136a** (0.21 mmol) en diclorometano (0.2 ml) se añadió  $AuCl_3$  (0.011 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 1 hora. Cuando la reacción terminó se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice de la mezcla resultante con el eluyente adecuado condujo al aducto **149**.

#### Dihidrofurano ( $\pm$ )-**149**



A partir de 50 mg (0.21 mmol) del alenol **136a** se obtuvieron 22 mg (38%) del producto **149** como un sólido blanco después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

P.F. = 118–120°C

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.44 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, Me), 1.66 (t, 3H, $J = 1.3$ Hz, Me), 2.33 (dd, 1H, $J = 10.2, 1.2$ Hz, CH), 2.94 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, SCHH), 3.36 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, SCHH), 3.88 (m, 1H, SCH), 4.67 (m, 4H, OCHH+OCH+OH), 5.50 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz, =CH), 7.43 (m, 5H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	143.9, 136.6, 128.5 (Ar, 2C), 127.1 (Ar), 125.3 (Ar, 2C), 121.1 (C=CH), 87.7, 85.6 (OCH), 76.2 (OCH <sub>2</sub> ), 59.7 (CH), 45.1 (SCH <sub>2</sub> ), 40.1 (CH), 21.6 (CH <sub>3</sub> ), 12.5 (CH <sub>3</sub> ).
<b>EM-ES (m/z)</b>	277 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 276 ( $\text{M}^+$ , 29).

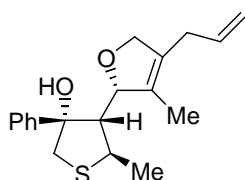
### V.2.32. Preparación del dihidrofurano **150** catalizada por Pd(II)

Sobre una disolución del  $\alpha$ -aleno **136a** (0.27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1.6 ml) se añadieron  $\text{PdCl}_2$  (0.014 mmol) y bromuro de alilo (0.81 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 2 horas. Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice de la mezcla resultante con el eluyente adecuado condujo al aducto **150**.

---

#### Dihidrofurano ( $\pm$ )-**150**

---



A partir de 65 mg (0.27 mmol) del aleno **136a** se obtuvieron 45 mg (51%) del producto **150** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.39 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, Me), 1.54 (d, 3H, $J = 0.7$ Hz, Me), 2.33 (dd, 1H, $J = 10.3, 1.2$ Hz, CH), 2.80 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, CHH), 2.94 (dd, 1H, $J = 11.5$ Hz, SCHH), 3.36 (dd, 1H, $J = 11.5$ Hz, SCHH), 3.86 (dd, 1H, $J = 10.2, 6.6$ Hz, SCH), 4.52 (m, 2H, OCH+OH), 4.67 (m, 2H, OCH+CH), 5.03 (m, 2H, =CHH), 5.65 (m, 1H, =CH), 7.43 (m, 5H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	144.0, 133.9 (CH=CH <sub>2</sub> ), 128.5 (Ar, 2C), 127.3 (CH=CH <sub>2</sub> ), 127.1 (Ar), 125.3 (Ar, 2C), 124.9, 116.4, 87.7, 87.2 (OCH <sub>2</sub> ), 78.3 (CH), 60.1 (SCH <sub>2</sub> ), 45.2 (CH), 40.1 (CH), 29.5 (CH), 21.6 (CH <sub>2</sub> ), 10.0 (CH <sub>3</sub> ).
<b>EM-ES (m/z)</b>	317 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 316 ( $\text{M}^+$ , 13).



## **CAPÍTULO VI**

**QUIMIODIVERGENCIA EN LAS REACCIONES DE  
OXICICLACIÓN DE ENALENOLES: ALQUENO vs  
ALENO**



## VI. QUIMIODIVERGENCIA EN LAS REACCIONES DE OXICLACIÓN DE ENALENOLES: ALQUENO vs ALENO

### VI.1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tal y como se ha descrito en Capítulos anteriores, los complejos de oro y platino son excelentes catalizadores para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. Recientemente, las sales de hierro han emergido como alternativas poderosas ya que son sales muy baratas y no dañinas para el medio ambiente.<sup>226</sup> Por otro lado, cualquier proceso que implique una reacción química selectiva, sobre todo cuando la estructura del sustrato sugiera diferentes posibilidades de reactividad, representa una estrategia atractiva. Estos sustratos deben tener diferentes sitios reactivos, de forma que cada uno de ellos muestre una reactividad diferente. En este sentido, las ciclaciones carbono-heteroátomo son las que presentan un mayor interés. Aunque son muchos los esfuerzos que se han hecho en este campo, las heterociclaciones quimiodivergentes de alcoholes que contienen como centros reactivos un sustituyente aleno y un sustituyente alqueno no han sido descritas. La preparación selectiva de diferentes oxaciclos desde el mismo enaleno l requiere dos sistemas catalíticos apropiados, que sean capaces de quimiodiferenciar entre varias funcionalidades alquénicas y desarrollar papeles diferentes para cada grupo. En principio, es posible obtener una mezcla de al menos dos productos diferentes. En este Capítulo describiremos la quimiodivergencia (aleno frente a alqueno) en las reacciones de ox ciclación de enaleno les utilizando diferentes sistemas catalíticos tales como sales de oro, platino y hierro.

#### VI.1.1. Síntesis de los precursores de ciclación

##### VI.1.1.1. Síntesis de los enaleno les $\beta$ -lactámicos

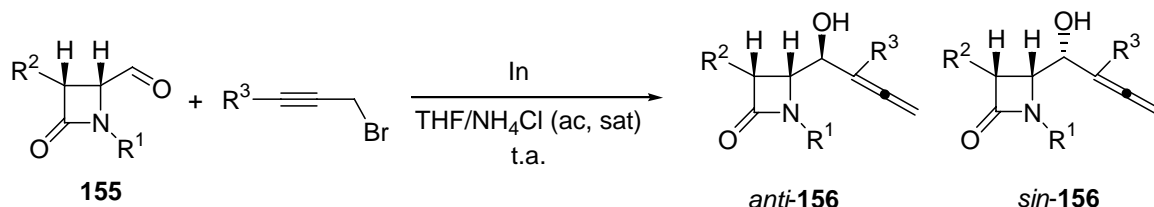
Los enaleno les racémicos **156a-d** se prepararon a través de reacciones de alenilación regiocontrolada sobre los 4-oxoazetidín-2-carbaldehídos **155** en

---

<sup>226</sup> a) Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217. b) Díaz, D. D.; Miranda, P. O.; Padrón, J. I.; Martín, V. S. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 457. c) Correa, A.; García-Mancheño, O.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108.

condiciones de tipo Barbier, utilizando indio como promotor metálico y como disolvente una disolución THF:NH<sub>4</sub>Cl (ac.,sat.) (1:5), según una metodología descrita previamente en nuestro grupo de investigación (Tabla VI.1).

**Tabla VI.1.** Reacción de alenilación sobre los aldehídos racémicos **155**



Aldehído	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Producto	Relación <i>anti</i> / <i>sin</i> <sup>a</sup>	Rto (%)
<b>155a</b>	PMP		Me	<b>156a</b>	90:10	72
<b>155a</b>	PMP		Ph	<b>156b</b>	35:65	63
<b>155b</b>	PMP		Me	<b>156c</b>	85:15	63
<b>155b</b>	PMP		Ph	<b>156d</b>	80:20	67

<sup>a</sup> La relación se determinó por integración de señales bien resueltas en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación.

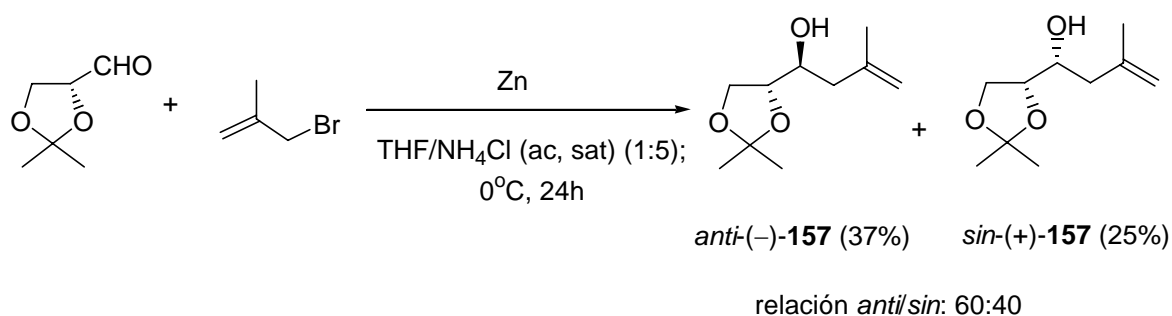
La configuración relativa de los estereocentros del alcohol α-alénico **156a** se determinó por análisis de difracción de Rayos X del isómero mayoritario y se corroboró posteriormente por experimentos de RMN en sus productos de ciclación.<sup>227</sup> Así comprobamos que, en este caso, el alcohol α-alénico mayoritario era el *anti*-**156a**. Sin embargo, en el caso del alenol **156b**, que se obtuvo con baja diastereoselectividad, el alcohol *sin*-**156b** fue el producto mayoritario como se determinó posteriormente por análisis de sus productos de ciclación. Del mismo modo, analizando *a posteriori* los productos de ciclación dedujimos que los isómeros mayoritarios aislados en la reacción de alenilación del aldehído **155b** fueron el *anti*-**156c** y el *anti*-**156d** respectivamente.

<sup>227</sup> Véase referencia 4f.

Los resultados observados demuestran que el control de la estereoselectividad de estas reacciones de alenilación implicando alenoles derivados de 4-oxoazetidín-2-carbaldehídos 3-alquilsustituídos no resulta fácil de racionalizar.

#### VI.1.1.2. Síntesis de los enalenoles derivados del D-gliceraldehído

Los precursores no  $\beta$ -lactámicos óptimamente activos *sin*-**156e** y *anti*-**156e** se prepararon en varios pasos sintéticos a partir del (*R*)-2,3-O-isopropilidengliceraldehído. En primer lugar se llevó a cabo la reacción de carbonil-prenilación en condiciones de tipo Barbier e inducida por cinc sobre el (*R*)-2,3-O-isopropilidengliceraldehído, obteniéndose de este modo los productos de adición **157** como mezcla de diastereoisómeros separables (Esquema VI.1).<sup>228</sup>

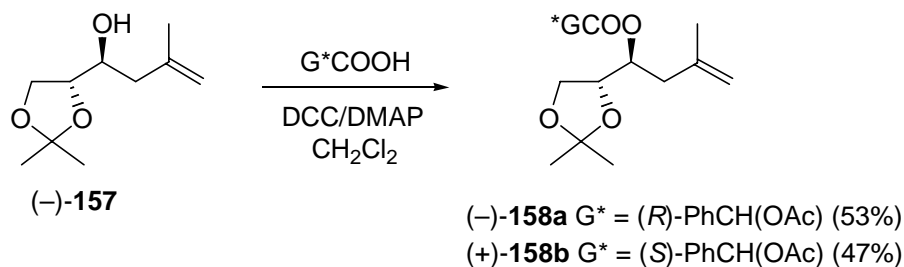


Esquema VI.1

La configuración absoluta del nuevo centro estereogénico formado en los productos de adición enantiopuros **157**, se determinó por reacción del alcohol *anti*-**157** con los ácidos (*R*)- y (*S*)-acetilmandélicos proporcionando los correspondientes acetilmandelatos **158** (Esquema VI.2), los cuales han permitido asignar la configuración del centro estereogénico carbinólico por comparación de los desplazamientos químicos en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN.

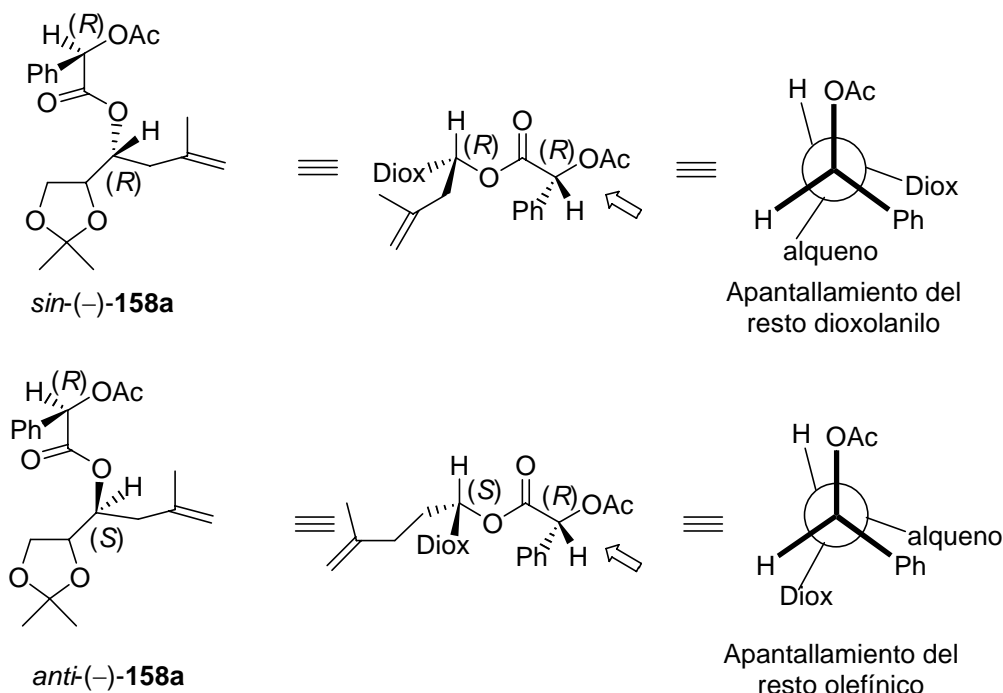
<sup>228</sup> Faller, J.W.; Nguyen, J. T.; Mazzieri, M. R. *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, 9, 291.





### Esquema VI.2

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del (*R*)-*O*-acetilmandelato **158a**, las señales de los protones del resto olefínico están apantalladas con respecto a las mismas señales en el (*S*)-*O*-acetilmandelato **158b**, por efecto del grupo fenilo (Figura VI.1). Sin embargo, en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del (*S*)-*O*-acetilmandelato **158b** las señales que están apantalladas por efecto del grupo fenilo son las de los protones correspondientes a la agrupación del dioxolano. Estos resultados espectroscópicos concuerdan con una configuración *S* del nuevo centro carbinólico.



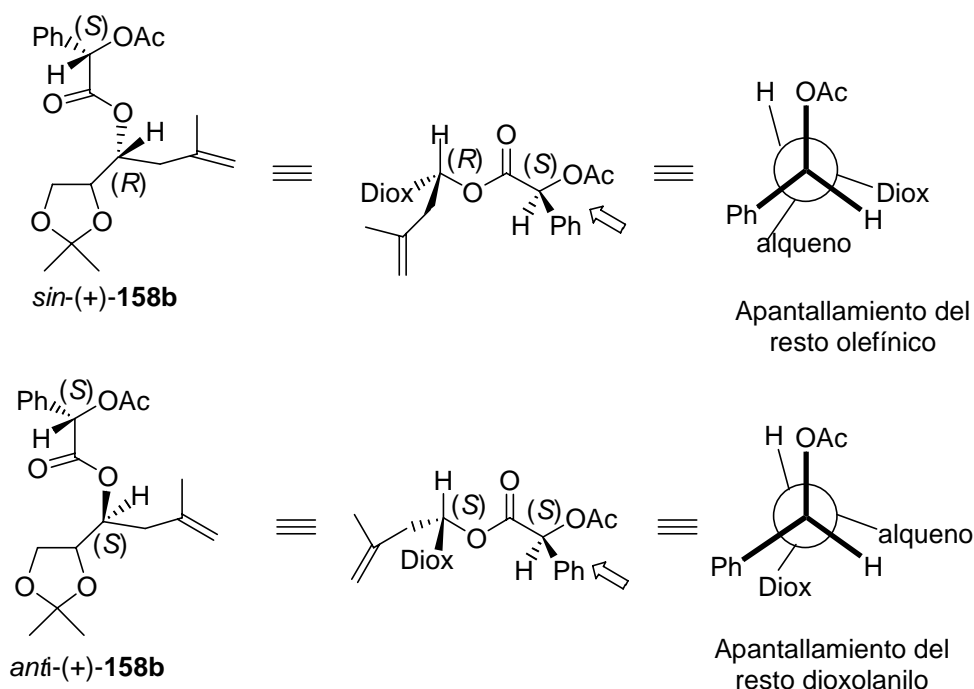


Figura VI.1

El (*R*)-2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído contiene un sistema rígido de dioxolano. En la Figura VI.2 se esquematiza el modelo estereoquímico propuesto para la prenilación del grupo formilo del (*R*)-2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído.<sup>229</sup> Se postula la participación del átomo de oxígeno en  $\beta$  y el oxígeno carbonílico, no incluyendo complejación con el grupo  $\alpha$ -alcoxilo. Consecuentemente, el ataque del nucleófilo por la cara menos impedida generaría el producto de adición *anti*-**157**.

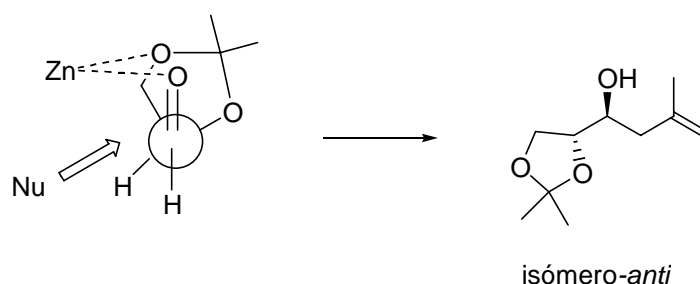
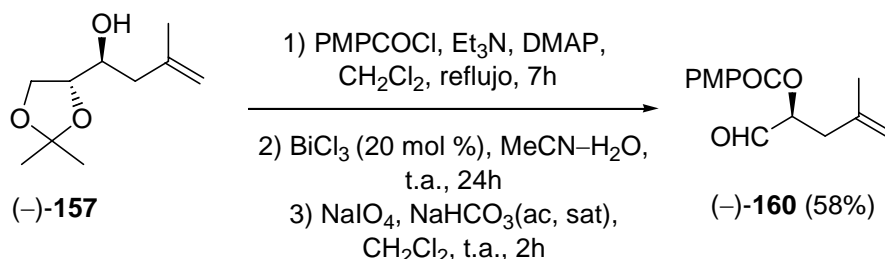


Figura VI.2

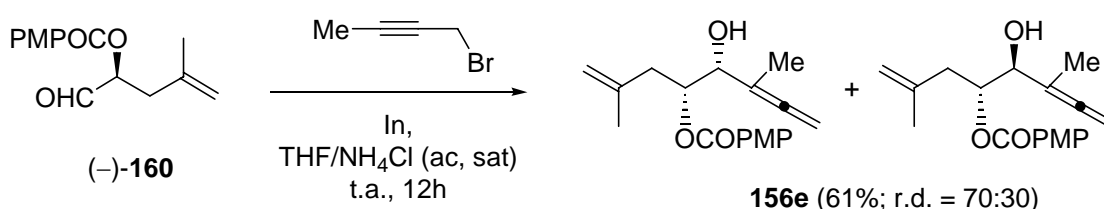
<sup>229</sup> Véase referencia 212.

El producto mayoritario, el isómero *anti*, se transformó en su correspondiente benzoato **159** para evitar que el grupo hidroxilo pudiera interferir dando reacciones secundarias en las etapas sintéticas posteriores. Posteriormente la hidrólisis con  $\text{BiCl}_3$  y ruptura oxidante posterior del grupo acetónido condujo al aldehído **160** (Esquema VI.3).



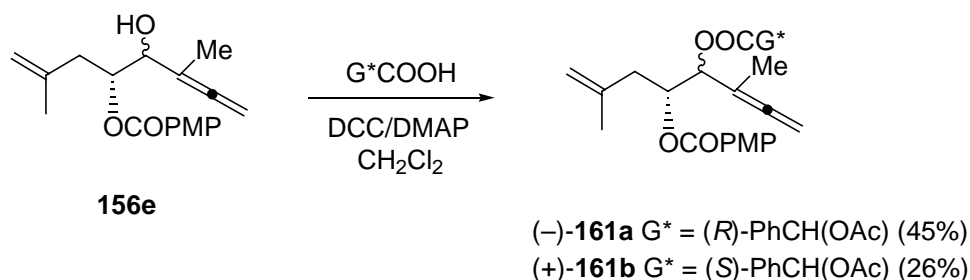
### Esquema VI.3

A continuación, sobre el aldehído **160** llevamos a cabo la reacción de alenilación regiocontrolada con 1-bromo-2-propino en condiciones de tipo Barbier, utilizando indio como promotor metálico y como disolvente una mezcla  $\text{THF/NH}_4\text{Cl}$  (ac., sat.) (1:5), obteniéndose los enalenoles **156e** con buenos rendimientos (Esquema VI.4).



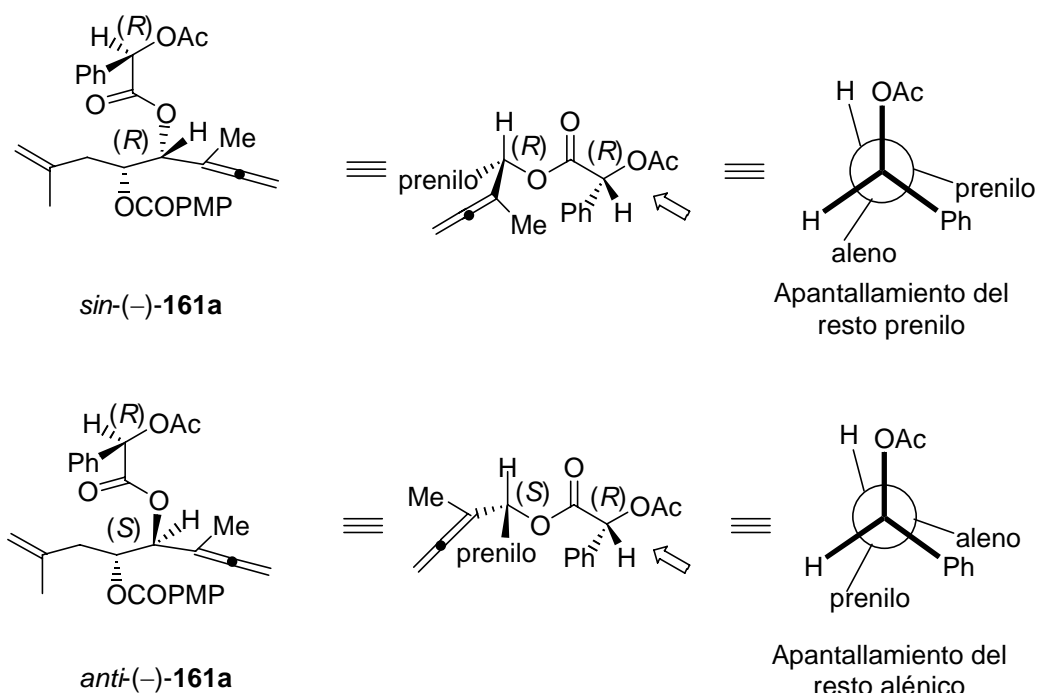
### Esquema VI.4

Con el fin de determinar la estereoquímica absoluta del nuevo centro estereogénico formado, se hizo reaccionar la mezcla de diastereómeros **156e** (no separables) con los ácidos (*R*)- y (*S*)-acetilmandélicos proporcionando los correspondientes acetilmandelatos **161** (Esquema VI.5), los cuales han permitido asignar la configuración del centro estereogénico carbinólico por comparación de los desplazamientos químicos en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN.



### Esquema VI.5

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del (*R*)-*O*-acetilmandelato **161a**, las señales de los protones del resto olefínico están apantalladas con respecto a las mismas señales en el (*S*)-*O*-acetilmandelato **161b**, por efecto del grupo fenilo (Figura VI.3). Sin embargo, en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del (*S*)-*O*-acetilmandelato **161b** las señales que están apantalladas por efecto del grupo fenilo son las de los protones correspondientes a la agrupación alénica. Estos resultados espectroscópicos concuerdan con una configuración *R* del nuevo centro carbinólico.



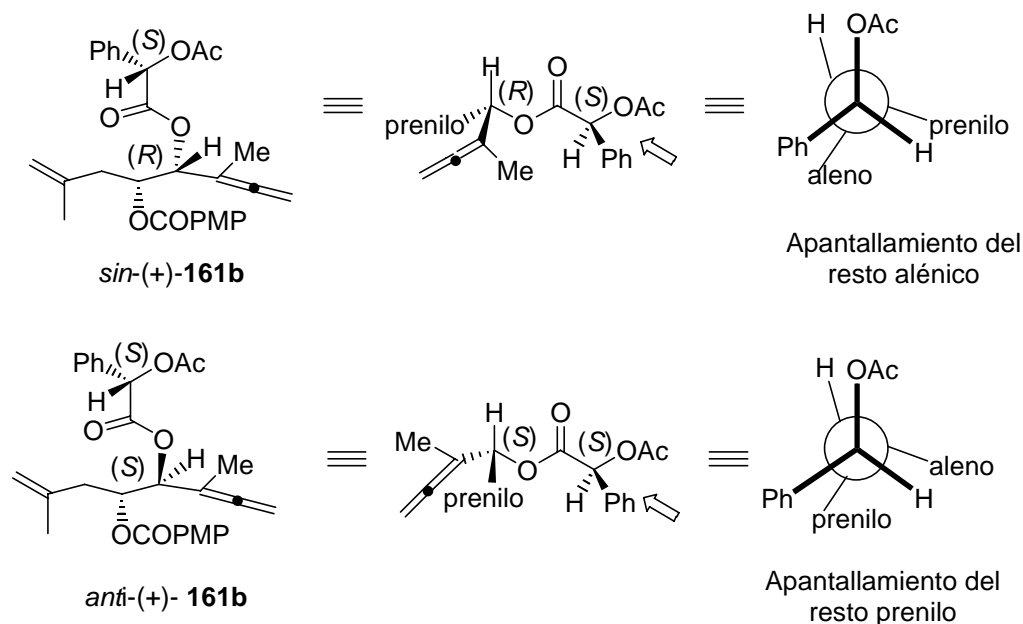


Figura VI.3

Un posible modelo estereoquímico que justificaría este resultado sería el modelo quelatado de Cram, de forma que se sitúa el grupo alcoxi quelatante en una conformación en la que este grupo en alfa y el oxígeno carbonílico se encuentran en una disposición sinperiplanar, posibilitando la formación del quelato cíclico. Consecuentemente, el ataque del nucleófilo por la cara menos impedida generaría el producto mayoritario de adición *sin*-**156e** (Figura VI.4).

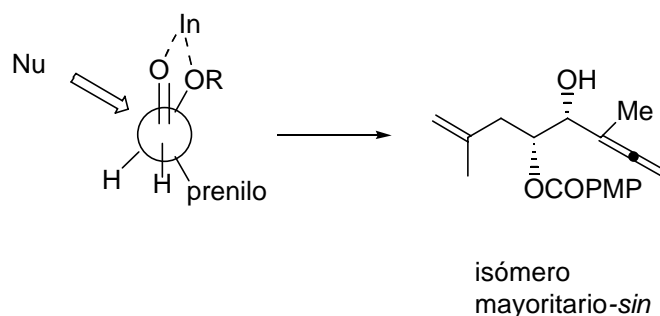


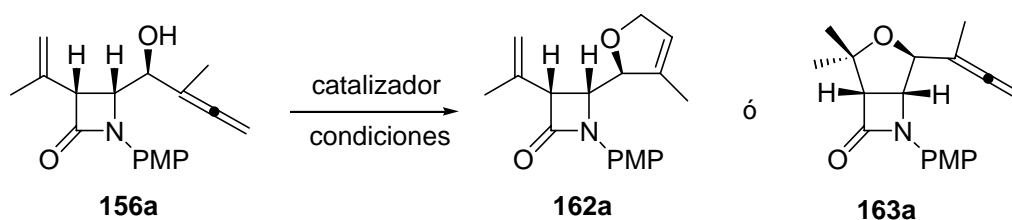
Figura VI.4

### VI.1.2. Estudio de las reacciones de ciclación de los enalenoles **156**

Inicialmente, nos planteamos el estudio de la ciclación del enaleno **156a** con diferentes catalizadores metálicos tales como  $\text{AgNO}_3$ ,  $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$  y  $\text{AuCl}_3$ , obteniéndose en todos los casos el producto de cicloisomerización **162a**,

como único producto de reacción (Tabla VI.2). A continuación decidimos estudiar el efecto de otros catalizadores metálicos en la quimioselectividad de la reacción de hidroalcoxilación. En primer lugar decidimos investigar la ciclación del alcohol insaturado utilizando ácidos de Lewis como catalizadores.<sup>230</sup> En primer lugar, se examinaron las reacciones con  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{InCl}_3$  y  $\text{HfCl}_4$  en cantidades catalíticas (20 mol %) en diclorometano a reflujo. Sin embargo, no se observó la conversión completa del enaleno **156a** en estas condiciones, siendo necesaria la utilización de 1.5 equivalentes de ácido de Lewis y calefacción en tubo cerrado a  $70^\circ\text{C}$  para que la reacción se completase, obteniéndose el compuesto **163a** con buen rendimiento. Por este motivo y debido a que en los últimos años las sales de hierro han atraído la atención de numerosos investigadores, decidimos probar en nuestro sustrato la actividad catalítica del  $\text{FeCl}_3$ . Para nuestra alegría esta sal de hierro fue capaz de catalizar quimioespecíficamente la ciclación en favor del grupo alqueno del enaleno dando como único producto el híbrido de tetrahydrofurano- $\beta$ -lactama **163a** con un 83% de rendimiento (Tabla VI.2). Para lograr la conversión completa bastó con el empleo de cantidades catalíticas de la sal de  $\text{Fe(III)}$  (10 mol %) y calentamiento en dicloroetano en tubo cerrado a  $70^\circ\text{C}$ . El sustituyente alénico se mantiene inalterado en estas condiciones de reacción. Además la reacción es regioespecífica obteniéndose exclusivamente el oxaciclo de cinco miembros sin observarse nada de su isómero, el oxaciclo de seis miembros.

**Tabla VI.2.** Reacción de cicloeterificación quimiodivergente del enaleno **156a** en diferentes condiciones catalíticas.

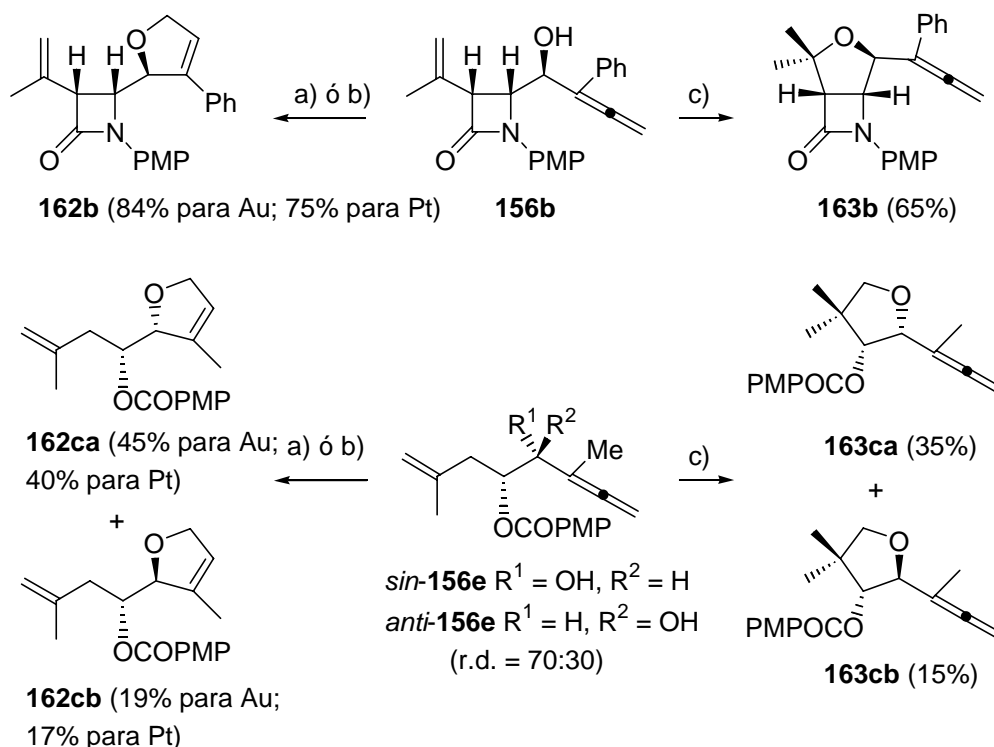


<sup>230</sup> Para algunos ejemplos sobre hidroalcoxilaciones de hidroxiolefinas catalizadas por metales, véanse: a) Coulombel, L.; Rajzmann, M.; Pons, J.-M.; Olivero, S.; Duñach, E. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6356. b) Yan, C.-G.; Reich, N. W.; Shi, Z.; He, C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4553. c) Grant, V. H.; Liu, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1237. d) Coulombel, L.; Favier, I.; Duñach, E. *Chem. Commun.* **2005**, 2286. e) Qian, H.; Han, X.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9536.

Catalizador (mol %)	Condiciones <sup>a</sup>	Relación (162a/163a)	Rto(%)
AuCl <sub>3</sub> (5)	A	100:0	65
AgNO <sub>3</sub> (100)	B	100:0	55
[PtCl <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub> )] <sub>2</sub> (5)	C	100:0	63
BiCl <sub>3</sub> (150)	D	0:100	60
InCl <sub>3</sub> (150)	D	0:100	60
HfCl <sub>4</sub> (150)	D	0:100	70
FeCl <sub>3</sub> (10)	E	0:100	83

<sup>a</sup> Condiciones de reacción. A: AuCl<sub>3</sub> (5 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 1 h; B: AgNO<sub>3</sub> (1 equiv), acetona/H<sub>2</sub>O (4:1), reflujo, 0.5 h; C: [PtCl<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)]<sub>2</sub> (5 mol %), TDMPP (10 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 6 h; D: MCl<sub>x</sub> (1.5 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tubo cerrado, 70 °C, BiCl<sub>3</sub>: 52 h, InCl<sub>3</sub>: 56 h, HfCl<sub>4</sub>: 48 h; E: FeCl<sub>3</sub> (10 mol %), DCE, tubo cerrado, 80 °C, 24 h.

Con el fin de probar el alcance de estas transformaciones quimiodivergentes decidimos estudiar como materiales de partida el fenilalenol olefínico **156b** y los enalenoles no β-lactámicos **156e**. Se obtuvieron los correspondientes dihidrofuranos **162** y tetrahydrofuranos **163** quimioespecíficamente y con buenos rendimientos, usando metales nobles y sales de hierro como catalizadores, respectivamente (Esquema VI.6). Afortunadamente, los aductos diastereoméricos **162ca**, **162cb**, **163ca** y **163cb**, que provienen de la ciclación selectiva de los alenoles *sin*-**156e** y *anti*-**156e**, se pudieron separar por cromatografía en columna. Por tanto, se transfiere completamente la quiralidad desde los enalenoles *sin*-**156e** y *anti*-**156e**.



a)  $AuCl_3$  (5 mol %),  $CH_2Cl_2$ , t.a., **162b**: 1h; **162c**: 1.5h.

b)  $[PtCl_2(CH_2=CH_2)]_2$  (5 mol %), TDMPP (10 mol %),  $CH_2Cl_2$ , t.a., **162b**: 6 h; **162c**: 12h.

c)  $FeCl_3$  (10 mol %), DCE, tubo cerrado, 80 °C, **163b**: 24h; **163c**: 20 h.

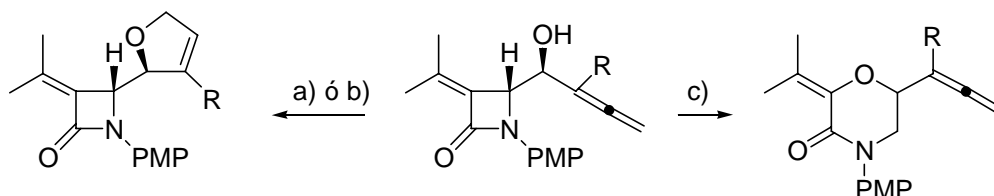
### Esquema VI.6

A continuación decidimos probar la selectividad de estas reacciones de cicloeterificación en los sustratos **156c** y **156d**. Tal y como esperábamos, las ox ciclaciones catalizadas por oro y platino condujeron a los correspondientes dihidrofuranos **162d** y **162e**, respectivamente (Esquema VI.7). Sin embargo y sorprendentemente, la reacción catalizada por  $FeCl_3$  de los enalenoles **156c** y **156d** condujo, respectivamente, a las morfolin-3-onas **164a** y **164b** (Esquema VI.7) como únicos productos, y no a los tetrahidrofuranos esperados como en el caso de los enalenoles **156a** y **156b**.<sup>231</sup> La formación de estas morfolinonas puede

<sup>231</sup> La búsqueda de nuevas rutas que permitan sintetizar morfolin-3-onas es interesante debido a las propiedades biológicas de estas. Para algunas referencias recientes, véanse: a) Kazmierski, W. M.; Furfine, E.; Spaltenstein, A.; Wright, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5226. b) Mederski, W. W. K. R.; Cezanne, B.; van Amsterdam, C.; Bühring, K.-U.; Dorsch, D.; Gleitz, J.; März, J.; Tsaklakis, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5817. Las morfolin-3-onas también se han utilizado como intermedios en síntesis orgánica. Véanse por ejemplo: c) Pansare, S. V.; Shinkre, B. A.; Bhattacharyya, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8985. d) Pansare, S. V.; Bhattacharyya, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9265.



justificarse a través de una ciclación 4-*trig* por ataque del grupo hidroxilo al carbono interno del doble enlace seguida de una apertura del anillo de  $\beta$ -lactama. Adicionalmente llevamos a cabo un ensayo tratando con HCl (1 mol %) el enalenol **156c**, observándose la formación de la morfolin-3-ona **164a** pero con un rendimiento muy bajo (10%), lo que nos indica que realmente la especie catalítica de estas reacciones es el  $\text{FeCl}_3$ .



**162d** R = Me (59% para Au; 64% para Pt) **156c** R = Me  
**162e** R = Ph (68% para Au; 65% para Pt) **156d** R = Ph

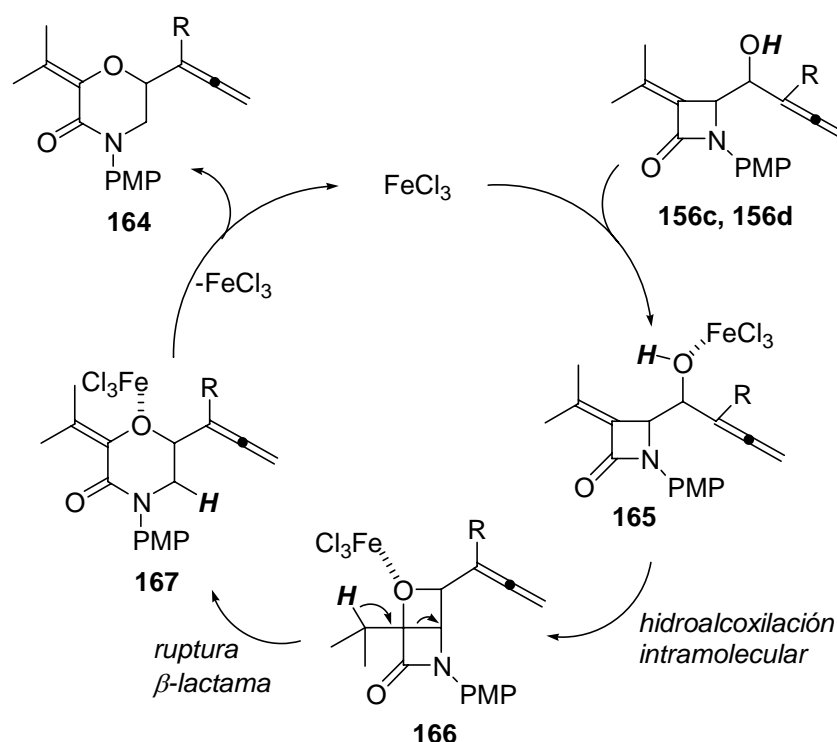
**164a** R = Me (85%)  
**164b** R = Ph (78%)

- a)  $\text{AuCl}_3$  (5 mol %),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., **162d**: 1.5 h; **162e**: 2 h.  
 b)  $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$  (5 mol %), TDMPP (10 mol %),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., **162d**: 4 h; **162e**: 5 h.  
 c)  $\text{FeCl}_3$  (10 mol %), DCE, tubo cerrado, 80 °C, **164a**: 1.5 h; **164b**: 2.5 h.

### Esquema VI.7

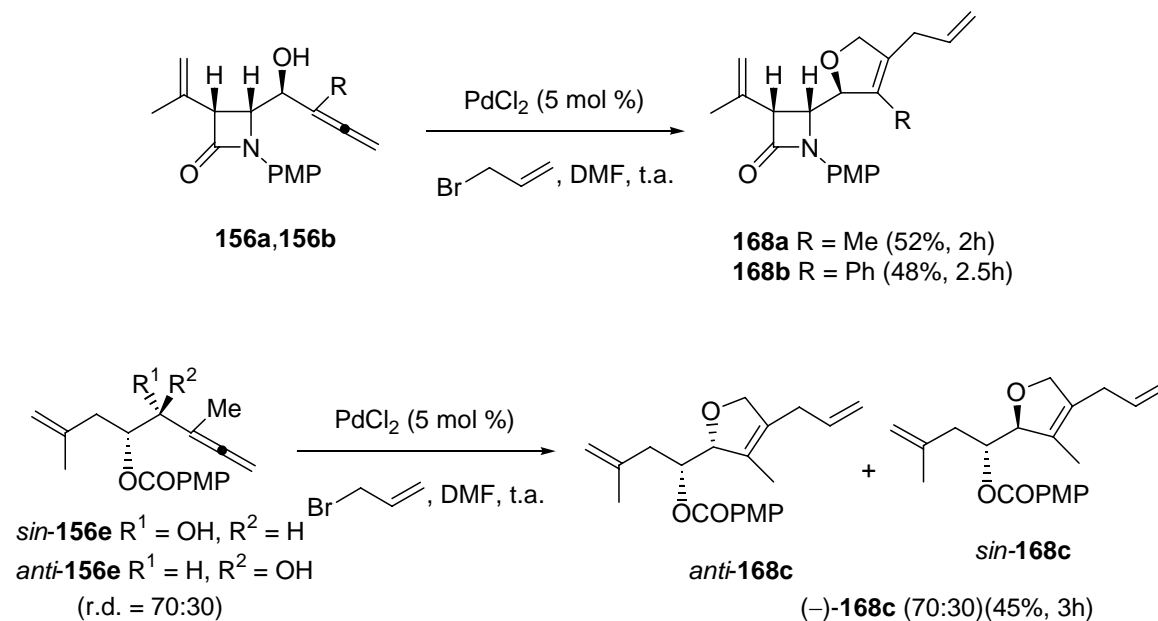
Probablemente los catalizadores  $\text{AuCl}_3$  y  $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$  aumentan la reactividad del enalenol a través de una complejación selectiva con el sustituyente 1,2-diénico; mientras que el  $\text{FeCl}_3$  activa al enalenol a través de una coordinación al sustituyente hidroxilo. La formación de las morfolin-3-onas **164** debe involucrar la formación total o parcial de un enlace C–O en el estado de transición de la  $\beta$ -lactama. El complejo hidroxilo-hierro **165** se forma inicialmente a través de una coordinación del  $\text{FeCl}_3$  al átomo de oxígeno del enalenol **156**. Por consiguiente, el ácido de Lewis,  $\text{FeCl}_3$ , aumenta la acidez Brønsted de los protones del grupo hidroxilo del enalenol **156**. A continuación, una protonación intramolecular quimio- y regioselectiva del sustituyente olefínico seguida de una 4-*exo*-oxiciclación forma las especies **166**, que rápidamente evolucionan al intermedio **167** a través de una ruptura selectiva del anillo de  $\beta$ -lactama. Finalmente la desmetalación proporciona los heterociclos **164** y regenera el catalizador (Esquema VI.8). Una ruta alternativa que implicase la coordinación del  $\text{FeCl}_3$  al doble enlace olefínico estaría prohibida. La formación de la morfolin-3-ona debe estar dirigida por el hecho de que el

heterociclo de seis miembros presenta menor tensión anular que el de cuatro miembros.



**Esquema VI.8**

A continuación decidimos comprobar si la utilización de paladio como catalizador, que en Capítulos anteriores nos había proporcionado interesantes resultados en reacciones de ox ciclación/acoplamiento de alenoles, seguiría exhibiendo el mismo comportamiento en este tipo de sustratos que presentan dos funcionalidades insaturadas bastante parecidas, aleno y alqueno. Cuando llevamos a cabo la reacción de los enaleno *anti*-**156a**, *anti*-**156b** y **156e** en presencia de  $\text{Pd(II)}$  y bromuro de alilo, obtuvimos como únicos productos de reacción los esperados aductos **168**, resultado de una ox ciclación/acoplamiento del sustituyente alénico del enaleno (Esquema VI.9). Desafortunadamente, la mezcla de diastereoisómeros *anti*- y *sin*-**168c** no se pudo separar por cromatografía en columna.



### Esquema VI.9

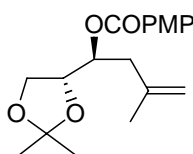
En conclusión, la quimiodiferenciación en las reacciones de oxidación entre los grupos alqueno y aleno de un mismo sustrato viene determinada por la utilización de catalizadores de hierro o metales nobles, respectivamente.

## VI. PARTE EXPERIMENTAL

### VI.2.1. Síntesis del benzoato 159

Sobre una disolución del alcohol **157** (1.05 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (3.1 mmol), dimetilaminopiridina (0.05 mmol) y finalmente cloruro de *p*-metoxibenzoilo (1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo y bajo atmósfera de argón durante 8h. La fase orgánica se lavó varias veces con agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando el eluyente indicado.

#### Benzoato (+)-159



A partir de 195 mg (1.05 mmol) del alcohol (–)-**157** se obtuvieron 188 mg (58%) del producto (+)-**159** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

$[\alpha]_D = +9.7$  (c 1.7, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 1.36 (s, 3H, Me), 1.37 (s, 3H, Me), 1.80 (m, 3H, Me), 2.43 (d ancho, 2H, *J* = 7.1 Hz, CHH), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.96 (dd, 1H, *J* = 8.3, 6.3 Hz, OCHH), 4.09 (dd, 1H, *J* = 8.3, 6.6 Hz, OCHH), 4.26 (dd, 1H, *J* = 6.3, 5.1 Hz, OCH), 4.77 (t, 2H, *J* = 1.3 Hz, =CHH), 5.41 (m, 1H, OCH), 6.92 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar), 7.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 165.6 (CO), 163.4, 141.0, 131.7 (Ar, 2C), 122.5, 113.8 (Ar, 2C), 113.6 (C=CH<sub>2</sub>), 109.6, 76.8 (CH), 71.7 (CH), 65.9 (OCH<sub>2</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>).

**EM-ES (m/z)** 321 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 320 (M<sup>+</sup>, 25).

### VI.2.2 Síntesis del aldehído 160

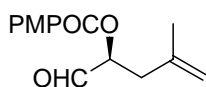
Sobre una suspensión del acetónido **159** (1.16 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (12 ml) y agua (1.1 ml) a 0°C, se adicionó el BiCl<sub>3</sub> (0.06 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 14 horas. A continuación se añadió NaHCO<sub>3</sub> (s) para neutralizar la disolución y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto obtenido fue de una pureza tal que se utilizó sin purificar en la etapa posterior.

Sobre una disolución del diol anterior (1.16 mmol) en diclorometano (6.5 ml) se añadieron sucesivamente, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (0.12 ml) y NaIO<sub>4</sub> sólido (2.32 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta desaparición completa del material de partida (c.c.f.). Posteriormente el sólido se eliminó por filtración, el filtrado se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aldehído se obtuvo puro y no requirió purificación posterior.

---

**Aldehído (–)-160**


---



A partir de 326 mg (1.16 mmol) del benzoato (+)-**159** se obtuvieron 289 mg (100%) del producto (–)-**160** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -12.4$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 1.83 (s, 3H, Me), 2.63 (m, 2H, CHH), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.88 (m, 2H, =CHH), 5.35 (ddd, 1H,  $J = 8.1, 5.1, 0.7$  Hz, OCH), 6.95 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 8.05 (d, 2H,  $J = 9.3$  Hz, Ar), 9.67 (d, 1H,  $J = 1.0$  Hz, CHO).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 198.5 (CHO), 165.8 (CO), 163.9, 149.9, 139.6, 132.0 (Ar, 2C), 114.6 (C=CH<sub>2</sub>), 113.8 (Ar, 2C), 76.7 (OCH), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 37.2 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 1730, 1725.

**EM-ES (m/z)** 249 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 240 ( $\text{M}^+$ , 11).

**VI.2.3. Síntesis de los alcoholes  $\alpha$ -alénicos 156**

Sobre una suspensión de In en polvo (6.0 mmol) y el correspondiente aldehído (1.0 mmol) en THF/NH<sub>4</sub>Cl (ac., sat.) (1:5, 5 ml) a 0 °C, se añadió el bromuro de propargilo sustituido correspondiente (3.0 mmol). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.) y el crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a vacío. El  $\alpha$ -alenol así obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice como se indica en cada caso.

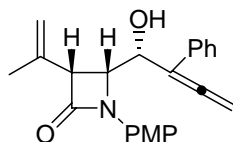
**Alcoholes  $\alpha$ -alénicos *sin*-156b y *anti*-156b**

A partir de 200 mg (0.82 mmol) del aldehído **155a** se obtuvieron, después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1), 132 mg (45%) del compuesto menos polar *sin*-**156b** y 68 mg (23%) del compuesto más polar *anti*-**156b**.

---

**Alcohol  $\alpha$ -alénico *sin*-156b**

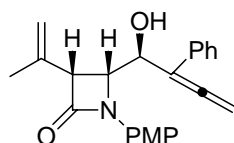

---



Compuesto mayoritario. Aceite incoloro.

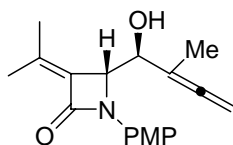
**$^1\text{H}$ -RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 1.80 (s, 3H, Me), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.95 (dd, 1H,  $J = 6.1, 0.7$  Hz, H3), 4.64 (dd, 1H,  $J = 7.3, 6.0$  Hz, H4), 4.95 (dt, 1H,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, OCH), 5.08 (dd, 1H,  $J = 12.4, 1.9$  Hz, =CHH), 5.14 (m, 2H, =CHH), 5.30 (dd, 1H,  $J = 12.4, 1.7$  Hz, =CHH), 6.86 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.39 (m, 5H, Ar), 7.50 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	208.0 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 166.2 (CO), 156.4, 137.1, 133.7, 131.4, 128.8 (Ar, 2C), 127.6 (Ar), 126.5 (Ar, 2C), 120.6 (Ar, 2C), 117.6 (C=CH <sub>2</sub> ), 113.9 (Ar, 2C), 107.0, 81.2 (C=CH <sub>2</sub> ), 70.1 (CH), 59.0 (CH), 57.5 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 23.1 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3419, 2990, 1940, 1742.
<b>EM-ES (m/z)</b>	362 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 361 (M <sup>+</sup> , 14).

**Alcohol α-alénico anti-156b**

Compuesto minoritario. Aceite incoloro.

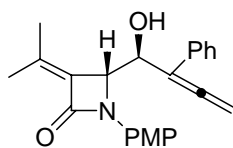
<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.99 (s, 3H, Me), 2.30 (d, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz, OH), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.02 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.6, 0.6 Hz, H <sub>3</sub> ), 4.51 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.3, 5.7 Hz, H <sub>4</sub> ), 5.01 (m, 1H, OCH), 5.09 (t, 2H, <i>J</i> = 2.4 Hz, =CHH), 5.28 (t, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, =CHH), 5.34 (d, 1H, <i>J</i> = 1.0 Hz, =CHH), 6.76 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.09 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.30 (m, 5H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	208.4 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 165.8 (CO), 156.7, 138.5, 133.6, 129.7, 129.7 (Ar, 2C), 127.3 (Ar), 126.8 (Ar, 2C), 121.4 (Ar, 2C), 117.3 (C=CH <sub>2</sub> ), 113.9 (Ar, 2C), 107.6, 80.7 (C=CH <sub>2</sub> ), 69.4 (CH), 59.2 (CH), 58.1 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 23.7 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3424, 2988, 1938, 1748.
<b>EM-ES (m/z)</b>	362 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 361 (M <sup>+</sup> , 11).

**Alcohol α-alénico 156c**

A partir de 100 mg (0.41 mmol) del aldehído **155b** se obtuvieron 60 mg (49%) de producto **156c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.72 (t, 3H, <i>J</i> = 3.1 Hz, Me), 1.83 (s, 3H, Me), 2.13 (s, 3H, Me), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.56 (m, 1H, H <sub>4</sub> ), 4.66 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.2, 2.7 Hz, =CHH), 4.72 (t, 1H, <i>J</i> = 3.1 Hz, =CHH), 4.79 (m, 1H, OCH), 6.85 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.45 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	205.3 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 162.0 (CO), 155.8, 138.2, 131.7, 130.7, 118.9 (Ar, 2C), 114.2 (Ar, 2C), 99.4, 78.0 (C=CH <sub>2</sub> ), 70.9 (CH), 63.2 (CH), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 21.4 (CH <sub>3</sub> ), 20.4 (CH <sub>3</sub> ), 15.7 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3430, 2992, 1944, 1746.
<b>EM-ES (m/z)</b>	299 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 298 (M <sup>+</sup> , 10).

### Alcohol $\alpha$ -alénico **156d**



A partir de 100 mg (0.41 mmol) del aldehído **155b** se obtuvieron 74 mg (50%) de producto **156d** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

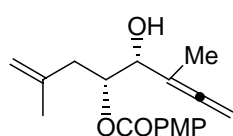
**$^1\text{H}$ -RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 1.85 (s, 3H, Me), 2.09 (s, 3H, Me), 3.75 (s, 3H, OMe), 4.80 (m, 2H, OCH+H<sub>4</sub>), 5.12 (m, 2H, =CHH), 6.85 (d, 2H,  $J$  = 9.0 Hz, Ar), 7.34 (m, 5H, Ar), 7.41 (d, 2H,  $J$  = 9.0 Hz, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 207.1 (C=C=CH<sub>2</sub>), 162.3 (CO), 155.9, 138.5, 134.5, 131.6, 131.4, 130.3 (Ar, 2C), 128.7 (Ar), 126.6 (Ar, 2C), 119.4 (Ar, 2C), 113.9 (Ar, 2C), 107.7, 82.0 (C=CH<sub>2</sub>), 68.0 (CH), 62.0 (CH), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 3428, 2991, 1939, 1746.

**EM-ES (m/z)** 362 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 361 (M<sup>+</sup>, 7).

### Alcoholes $\alpha$ -alénicos (–)-**156e**



A partir de 80 mg (0.32 mmol) del aldehído (–)-**160** se obtuvieron 59 mg (61%) de producto (–)-**156e** como una mezcla diastereomérica (70:30), después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1)

$[\alpha]_D = -5.4$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**$^1\text{H}$ -RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 1.80 (m, 6H, 2Me), 2.50 (m, 2H, CHH), 3.86 (s, 2.1H, OMe), 3.90 (s, 0.9H, OMe), 4.08 (m, 0.3H, OCH), 4.33 (q, 0.7H,  $J$  = 2.2 Hz, OCH), 4.75 (m, 4H, =CHH+CHH), 5.36 (m, 1H, OCH), 6.92 (d, 2H,  $J$  = 9.0 Hz, Ar), 8.00 (d, 1.4H,  $J$  = 9.0 Hz, Ar), 8.11 (d, 0.6H,  $J$  = 9.0 Hz, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 205.9 (C=C=CH<sub>2</sub>, M), 205.3 (C=C=CH<sub>2</sub>, m), 166.1 (CO, m), 165.9 (CO, M), 164.6 (m), 163.4 (M), 141.6 (m), 141.2 (M), 131.7 (Ar, 2C, M + m), 122.5 (M + m), 114.1 (C=CH<sub>2</sub>, m), 113.6 (Ar, 2C, M + m), 113.4 (C=CH<sub>2</sub>, M), 99.8 (m), 99.0 (M), 77.7 (C=CH<sub>2</sub>, m), 77.1 (C=CH<sub>2</sub>, M), 73.1 (OCH, m), 72.5 (OCH, m), 73.9 (OCH, M), 73.8 (OCH, M), 55.4 (OCH<sub>3</sub>, M + m), 39.4 (CH<sub>2</sub>, m), 37.7 (CH<sub>2</sub>, M), 22.5 (CH<sub>3</sub>, M + m), 15.2 (CH<sub>3</sub>, m), 15.0 (CH<sub>3</sub>, M).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 3433, 2996, 1941, 1722.

**EM-ES (m/z)** 302 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 301 (M<sup>+</sup>, 11).

#### VI.2.4. Preparación de los O-acetilmandelatos **158** y **161**

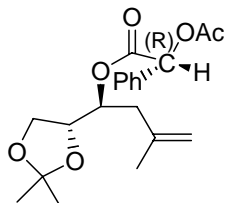
Sobre una disolución del alcohol apropiado (0.09 mmol) en diclorometano (1.0 ml) se añadieron sucesivamente el correspondiente ácido (*R*)-O-acetilmandélico ó (*S*)-O-acetilmandélico (0.10 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (cat.) y finalmente una disolución de diciclohexilcarbodiimida (DCC) (0.18 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16

horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y se añadió éter dietílico. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando el eluyente adecuado en cada caso.

---

**(R)-O-Acetilmandelato (-)-158a**


---



A partir de 60 mg (0.32 mmol) del alcohol (-)-**157** se obtuvieron 62 mg (53%) del (R)-O-acetilmandelato (-)-**158a** (mezcla diastereomérica 60:40), como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

$[\alpha]_D = -19.2$  (c 5.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

1.24 (s, 1.2H, Me), 1.35 (s, 3H, Me), 1.43 (s, 1.8H, Me), 1.52 (s, 1.8H, Me), 1.75 (m, 1.2H, Me), 2.13 (m, 3H, COMe), 2.21 (m, 2H, CHH), 3.42 (m, 0.4H, OCH), 3.64 (dd, 0.4H,  $J = 8.5, 6.2$  Hz, OCHH), 3.79 (dd, 0.4H,  $J = 9.3, 6.1$  Hz, OCHH), 3.81 (dd, 0.6H,  $J = 8.0, 4.5$  Hz, OCH), 4.07 (m, 1.2H, OCHH), 4.21 (d, 0.6H,  $J = 0.7$  Hz, =CHH), 4.38 (t, 0.6H,  $J = 1.5$  Hz, =CHH), 4.75 (q, 0.4H,  $J = 1.0$  Hz, =CHH), 4.80 (t, 0.4H,  $J = 1.5$  Hz, =CHH), 5.13 (m, 1H, =CH), 5.85 (s, 0.6H, CHPh), 5.90 (d, 0.4H,  $J = 4.9$  Hz, CHPh), 7.41 (m, 5H, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

170.2 (CO, m), 168.3 (CO, M), 140.2 (m), 139.7 (M), 133.5 (M+m), 129.2 (Ar, 2C, M+m), 128.6 (Ar, M+m), 127.7 (Ar, 2C, M+m), 114.1 (C=CH<sub>2</sub>, m), 113.8 (C=CH<sub>2</sub>, M), 109.7 (m), 109.3 (M), 76.4 (CH, M+m), 74.6 (CH, M+m), 72.7 (CH, M+m), 66.0 (OCH<sub>2</sub>, M), 65.2 (OCH<sub>2</sub>, m), 39.2 (CH<sub>2</sub>, M+m), 26.0 (COCH<sub>3</sub>, m), 25.2 (COCH<sub>3</sub>, M+m), 21.9 (CH<sub>3</sub>, m), 22.4 (CH<sub>3</sub>, m), 21.8 (CH<sub>3</sub>, M), 20.6 (CH<sub>3</sub>, M).

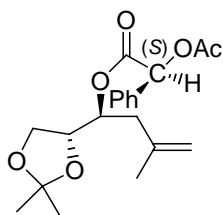
**EM-ES(m/z)**

363 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 361 ( $\text{M}^+$ , 9).

---

**(S)-O-Acetilmandelato (+)-158b**


---



A partir de 60 mg (0.32 mmol) del alcohol (-)-**157** se obtuvieron 54 mg (47%) del (S)-O-acetilmandelato (+)-**158b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

$[\alpha]_D = +10.1$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**  
( $\text{CDCl}_3$ )

1.17 (s, 3H, Me), 1.25 (s, 3H, Me), 1.76 (s, 3H, Me), 2.19 (s, 3H, COMe), 2.35 (m, 2H, CHH), 3.44 (dd, 1H,  $J = 8.3, 6.6$  Hz, OCHH), 3.64 (dd, 1H,  $J = 8.4, 6.2$  Hz, OCHH), 3.94 (q, 1H,  $J = 6.3$  Hz, OCH), 4.75 (t, 1H,  $J = 0.8$  Hz, =CHH), 4.80 (t, 1H,  $J = 1.6$  Hz, =CHH), 5.12 (m, 1H, OCH), 5.89 (s, 1H, CHPh), 7.41 (m, 5H, Ar).

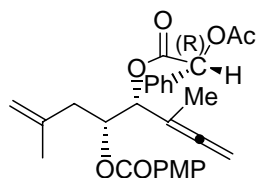


<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	166.1 (CO), 168.1 (CO), 140.2, 134.0, 129.3 (Ar), 128.7 (Ar, 2C), 127.6 (Ar, 2C), 114.2 (C=CH <sub>2</sub> ), 109.4, 76.1 (CH), 74.4 (CH), 73.0 (CH), 65.7 (OCH <sub>2</sub> ), 39.7 (CH <sub>2</sub> ), 26.1 (COCH <sub>3</sub> ), 25.2 (CH <sub>3</sub> ), 22.4 (CH <sub>3</sub> ), 20.7 (CH <sub>3</sub> ).
<b>EM-ES(m/z)</b>	363 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 362 (M <sup>+</sup> , 16).

---

**(R)-O-Acetilmandelato (-)-161a**


---



A partir de 30 mg (0.11 mmol) de la mezcla diastereomérica (70:30) del alcohol α-alénico (-)-**156e** se obtuvieron 24 mg (45%) del (*R*)-O-acetilmandelato (-)-**161a**, como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1). También se aislaron 9.9 mg (19%) de la mezcla de mandelatos.

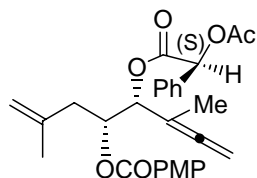
$[\alpha]_D = -43.9$  (c 2.5, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.76 (m, 6H, 2Me), 2.20 (s, 3H, COMe), 3.20 (m, 2H, CHH), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.50 (m, 1H, =CHH), 4.64 (m, 1H, =CHH), 4.79 (m, 2H, =CHH), 5.39 (m, 1H, OCH), 5.47 (m, 1H, OCH), 5.98 (s, 1H, CHPh), 6.86 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.41 (m, 3H, Ar), 7.50 (m, 2H, Ar), 7.71 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	206.8 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 170.2 (CO), 167.8 (CO), 165.2 (CO), 163.3, 140.8, 133.8, 131.7 (Ar, 2C), 128.8 (Ar), 128.7 (Ar, 2C), 127.7 (Ar, 2C), 122.2, 113.6 (Ar, 2C), 113.5 (C=CH <sub>2</sub> ), 96.0, 77.2 (C=CH <sub>2</sub> ), 75.4 (CH), 74.4 (CH), 71.0 (CH), 55.7 (OCH <sub>3</sub> ), 37.3 (CH <sub>2</sub> ), 35.0 (COCH <sub>3</sub> ), 22.2 (CH <sub>3</sub> ), 15.3 (CH <sub>3</sub> ).
<b>EM-ES(m/z)</b>	479 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 478 (M <sup>+</sup> , 29).

---

**(S)-O-Acetilmandelato (+)-161b**


---



A partir de 30 mg (0.11 mmol) de la mezcla diastereomérica (70:30) del alcohol α-alénico (-)-**156e** se obtuvieron 14 mg (26%) del (*S*)-O-acetilmandelato **161b**, como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1). También se aislaron 5.8 mg (11%) de la mezcla de mandelatos.

$[\alpha]_D = +35.3$  (c 0.7, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.47 (t, 3H, <i>J</i> = 3.2 Hz, Me), 1.77 (m, 3H, Me), 2.19 (s, 3H, COMe), 3.20 (m, 2H, CHH), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.43 (m, 1H, =CHH), 4.62 (m, 1H, =CHH), 4.75 (m, 2H, =CHH), 5.47 (m, 2H, 2OCH), 5.99 (s, 1H, CHPh), 6.90 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.37 (m, 3H, Ar), 7.47 (m, 2H, Ar), 7.91 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
--	--

<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	207.1 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 170.1 (CO), 167.7 (CO), 165.3 (CO), 163.4, 140.9, 133.5, 131.8 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 127.7 (Ar, 2C), 127.3 (Ar), 122.3, 113.5 (Ar, 2C), 113.5 (C=CH <sub>2</sub> ), 95.2, 76.6 (C=CH <sub>2</sub> ), 75.7 (CH), 74.4 (CH), 71.0 (CH), 55.7 (OCH <sub>3</sub> ), 37.9 (CH <sub>2</sub> ), 34.9 (COCH <sub>3</sub> ), 22.5 (CH <sub>3</sub> ), 20.7 (CH <sub>3</sub> ).
EM-ES(m/z)	479 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 478 (M <sup>+</sup> , 6).

### VI.2.5. Síntesis de los dihidrofuranos **162**

#### Método A:

Sobre una disolución del enal enol correspondiente **156** (0.18 mmol) en diclorometano (0.2 ml) bajo atmósfera de argón se añadieron sucesivamente [PtCl<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)]<sub>2</sub> (0.0018 mmol) y TDMPP (0.0036 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Se añadió salmuera y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice como se indica en cada caso.

#### Método B:

Sobre una suspensión del enal enol correspondiente **156** (0.20 mmol) en acetona/agua (1:1) (0.4 ml) se añadió nitrato de plata (0.20 mmol). La reacción se calentó a reflujo hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente, y se añadió salmuera (2 ml). Luego se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica obtenida se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el eluyente que se indica.

#### Método C:

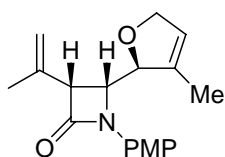
Sobre una disolución del correspondiente enal enol **156** (1.0 mmol) en diclorometano (1.0 ml) se añadió AuCl<sub>3</sub> (0.05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón hasta la desaparición del material inicial (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el eluyente que se indica.

(Todos los rendimientos de los productos **162** los hemos indicado para el *Método C*, que proporciona mejores resultados aunque todos los métodos conducen a los mismos productos, salvo para el dihidrofurano **162d** que el mejor rendimiento se alcanza con el *Método A*).

---

#### Dihidrofurano **162a**

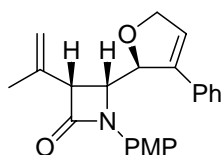
---



A partir de 55 mg (0.18 mmol) del enal enol **156a** se obtuvieron 35 mg (65%) de producto **162a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.68 (t, 3H, <i>J</i> = 1.3 Hz, Me), 1.83 (s ancho, 3H, Me), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.01 (d ancho, 1H, <i>J</i> = 6.1 Hz, H <sub>3</sub> ), 4.41 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.1, 3.3 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.52 (m, 2H, OCHH), 5.06 (m, 1H, OCH), 5.15 (t, 1H, <i>J</i> = 1.3 Hz, =CHH), 5.22 (d, 1H, <i>J</i> = 1.0 Hz, =CHH), 5.48 (m, 1H, =CH), 6.87 (d, 2H, <i>J</i> = 9.2 Hz, Ar), 7.38 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	165.7 (CO), 156.3, 136.4, 134.8, 131.1, 123.9 (C=CH), 119.3 (Ar, 2C), 116.3 (C=CH <sub>2</sub> ), 114.3 (Ar, 2C), 84.0 (OCH), 75.0 (CH <sub>2</sub> ), 59.3 (CH), 57.7 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 23.1 (CH <sub>3</sub> ), 13.4 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1746.

### Dihidrofurano 162b



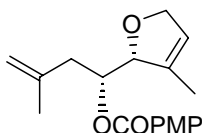
A partir de 33 mg (0.09 mmol) del enalenol **156b** se obtuvieron 28 mg (84%) del producto **162b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.85 (s, 3H, Me), 3.76 (s, 3H, Me), 3.93 (d, 1H, <i>J</i> = 6.1 Hz, H <sub>3</sub> ), 4.52 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.9, 4.4 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.77 (m, 2H, OCHH), 5.23 (m, 2H, =CHH), 5.80 (m, 1H, OCH), 6.09 (q, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz, =CH), 6.75 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.17 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.22 (m, 5H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	165.8 (CO), 156.2, 136.8, 134.9, 133.0, 130.5, 128.5 (Ar), 128.0 (Ar, 2C), 126.1 (Ar, 2C), 124.6 (C=CH), 119.5 (Ar, 2C), 116.3 (C=CH <sub>2</sub> ), 114.2 (Ar, 2C), 81.4 (OCH), 75.9 (OCH <sub>2</sub> ), 58.4 (CH), 57.9 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 23.3 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1748.
<b>EM-ES</b> ( <i>m/z</i> )	362 ( <i>M</i> <sup>+</sup> + 1, 100), 361 ( <i>M</i> <sup>+</sup> , 27).

### Dihidrofuranos 162ca y 162cb

A partir de 43 mg (0.14 mmol) de la mezcla diastereomérica (70:30) del enalenol (–)-**156e** se obtuvieron, después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1), 19 mg (45%) del compuesto menos polar **162ca** y 8 mg (19%) del compuesto más polar **162cb**.

### Dihidrofurano (–)-162ca



Compuesto mayoritario. Aceite incoloro

[α]<sub>D</sub> = –9.6 (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>).

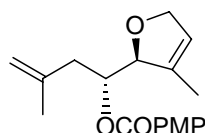
<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.77 (s, 3H, Me), 1.83 (m, 3H, Me), 2.22 (d ancho, 1H, <i>J</i> = 15.1 Hz, CHH), 2.59 (dd, 1H, <i>J</i> = 13.9, 10.1 Hz, CHH), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.64 (m, 2H, OCHH), 4.76 (m, 2H, =CHH), 4.91 (m, 1H, OCH), 5.41 (dt, 1H, <i>J</i> = 10.3, 2.7 Hz, OCH), 5.63 (m, 1H, =CH), 6.91 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 8.03 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
--	--

<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	165.9 (CO), 163.6, 145.3, 141.0 (C=CH), 131.8 (Ar, 2C), 122.3, 119.4, 113.6 (Ar, 2C), 111.2 (C=CH <sub>2</sub> ), 88.2 (OCH), 72.5 (OCH <sub>2</sub> ), 72.1 (OCH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 36.3 (CH <sub>2</sub> ), 22.5 (CH <sub>3</sub> ), 13.0 (CH <sub>3</sub> ).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	1724.
EM-ES (m/z)	303 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 302 (M <sup>+</sup> , 17).

---

**Dihidrofurano (-)-162cb**


---



Compuesto minoritario. Aceite incoloro

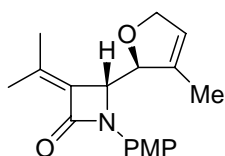
[α]<sub>D</sub> = -5.0 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1.77 (d, 3H, <i>J</i> = 1.5 Hz, Me), 1.82 (t, 3H, <i>J</i> = 1.1 Hz, Me), 2.49 (d, 1H, <i>J</i> = 5.9 Hz, <i>CHH</i> ), 2.56 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz, <i>CHH</i> ), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.66 (m, 2H, <i>OCHH</i> ), 4.72 (s ancho, 1H, <i>OCH</i> ), 4.80 (m, 2H, = <i>CHH</i> ), 5.44 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 5.5, 1.5 Hz, <i>OCH</i> ), 5.54 (m, 1H, = <i>CH</i> ), 6.91 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.97 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	163.5 (CO), 159.9, 145.4, 131.7 (C=CH), 131.6 (Ar, 2C), 127.7, 118.6, 113.7 (Ar, 2C), 113.5 (C=CH <sub>2</sub> ), 87.8 (OCH), 77.9 (OCH <sub>2</sub> ), 76.3 (OCH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 33.4 (CH <sub>2</sub> ), 22.4 (CH <sub>3</sub> ), 12.6 (CH <sub>3</sub> ).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	1722.
EM-IE (m/z)	302 (M <sup>+</sup> , 19), 135 (100).

---

**Dihidrofurano 162d**

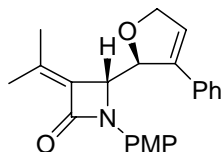

---



A partir de 35 mg (0.12 mmol) del enaleno **156c** se obtuvieron 23 mg (64%) de producto **162d** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1.73 (t, 3H, <i>J</i> = 1.2 Hz, Me), 1.86 (s, 3H, Me), 2.14 (s, 3H, Me), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.34 (m, 1H, <i>OCHH</i> ), 4.54 (m, 1H, <i>OCHH</i> ), 4.84 (s ancho, 1H, H <sub>4</sub> ), 5.18 (m, 1H, <i>OCH</i> ), 5.45 (t, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, = <i>CH</i> ), 6.85 (d, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz, Ar), 7.50 (d, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	169.0 (CO), 155.6, 135.5, 134.3, 132.1, 124.3 (C=CH), 122.9, 119.6 (Ar, 2C), 114.1 (Ar, 2C), 86.7 (CH), 74.6 (CH <sub>2</sub> ), 63.3 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 21.3 (CH <sub>3</sub> ), 20.3 (CH <sub>3</sub> ), 13.5 (CH <sub>3</sub> ).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	1745.
EM-ES (m/z)	300 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 299 (M <sup>+</sup> , 13).

### Dihidrofurano 162e



A partir de 30 mg (0.08 mmol) del enalenol **156d** se obtuvieron 20 mg (68%) de producto **162e** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.90 (s, 3H, Me), 2.08 (s, 3H, Me), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.67 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.8, 1.7 Hz, OCHH), 4.74 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.4, 1.9 Hz, OCHH), 4.85 (s ancho, 1H, H4), 5.77 (m, 1H, OCH), 5.91 (m, 1H, =CH), 6.74 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.04 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.22 (m, 2H, Ar), 7.35 (m, 3H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	169.0 (CO), 155.8, 139.2, 136.7, 132.9, 131.1, 128.7 (Ar), 128.2 (Ar, 2C), 126.4 (Ar, 2C), 124.0 (C=CH), 119.3 (Ar, 2C), 115.9, 113.8 (Ar, 2C), 83.0 (CH), 76.6 (OCH <sub>2</sub> ), 61.2 (CH), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 21.2 (CH <sub>3</sub> ), 20.2 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1747.
<b>EM-ES (m/z)</b>	362 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 361 (M <sup>+</sup> , 15).

### VI.2.6. Síntesis de los tetrahidrofuranos 163

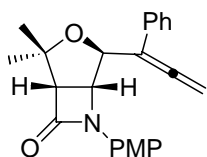
#### Método A:

Sobre una suspensión del correspondiente enalenol **156** (1.0 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió el correspondiente cloruro metálico (BiCl<sub>3</sub>, InCl<sub>3</sub> ó HfCl<sub>4</sub>) (1.5 mmol) y se calentó a 70°C en tubo cerrado hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó en cromatografía por columna como se indica.

#### Método B:

Sobre una suspensión del correspondiente enalenol **156** (1.0 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadió FeCl<sub>3</sub> (0.10 mmol) y se calentó a 70°C en tubo cerrado hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió NH<sub>4</sub>Cl (ac., sat.) (1.0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna como se indica.

(Todos los rendimientos de los productos **163** los hemos indicado para el *Método B*, que proporciona mejores resultados, aunque todos los métodos conducen a los mismos productos).

**Tetrahidrofurano 163b**

A partir de 34 mg (0.09 mmol) del enal enol **156b** se obtuvieron 21 mg (65%) del producto **163b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 1.25 (s, 3H, Me), 1.54 (s, 3H, Me), 3.63 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz, H3), 3.79 (s, 3H, OMe), 5.04 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz, H4), 5.32 (m, 3H, =CHH+OCH), 6.88 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz, Ar), 7.28 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar), 7.32 (m, 3H, Ar), 7.53 (dd, 2H, *J* = 8.0, 1.2 Hz, Ar).

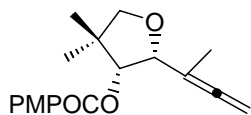
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 207.4 (C=C=CH<sub>2</sub>), 163.4 (CO), 156.2, 134.2, 129.0, 128.4 (Ar, 2C), 127.3 (Ar), 127.1 (Ar, 2C), 117.8 (Ar, 2C), 114.6 (Ar, 2C), 106.8, 82.1 (C=CH<sub>2</sub>), 80.8, 74.4 (OCH), 63.6 (CH), 61.5 (CH), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 1747.

**EM-ES (m/z)** 362 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 361 (M<sup>+</sup>, 10).

**Tetrahidrofuranos 163ca y 163cb**

A partir de 40 mg (0.13 mmol) de la mezcla diastereomérica (70:30) del enal enol (–)-**156e** se obtuvieron, después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1), 13 mg (35%) del compuesto menos polar **163ca** y 6 mg (15%) del compuesto más polar **163cb**.

**Tetrahidrofurano (+)-163ca**

Compuesto mayoritario. Aceite incoloro.

[α]<sub>D</sub> = +3.8 (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 1.35 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 1.74 (t, 3H, *J* = 2.9 Hz, Me), 2.06 (dd, 1H, *J* = 13.9, 2.4 Hz, CHH), 2.26 (dd, 1H, *J* = 13.9, 5.9 Hz, CHH), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.66 (m, 3H, OCH+CHH), 5.65 (m, 1H, OCH), 6.95 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar), 8.00 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 207.0 (C=C=CH<sub>2</sub>), 165.5 (CO), 163.4, 131.7 (Ar, 2C), 122.6, 113.7 (Ar, 2C), 96.1, 81.1 (CH), 80.2 (CH), 76.3 (C=CH<sub>2</sub>), 75.8, 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>).

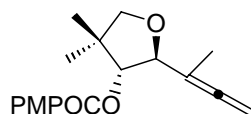
**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 2994, 1947, 1724.

**EM-ES (m/z)** 303 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 302 (M<sup>+</sup>, 28).

---

**Tetrahidrofurano (-)-163cb**


---



Compuesto minoritario. Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -2.3$  (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 1.38 (s, 3H, Me), 1.43 (s, 3H, Me), 1.79 (t, 3H,  $J = 3.1$  Hz, Me), 2.01 (dd, 1H,  $J = 13.9, 2.8$  Hz, CHH), 2.24 (dd, 1H,  $J = 13.4, 6.5$  Hz, CHH), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.58 (m, 1H, OCH), 4.78 (m, 2H, =CHH), 5.48 (dt, 1H,  $J = 6.6, 2.9$  Hz, OCH), 6.94 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 8.01 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 2996, 1950, 1722.

**EM-ES (m/z)** 303 ( $M^+ + 1$ , 100), 302 ( $M^+$ , 12).

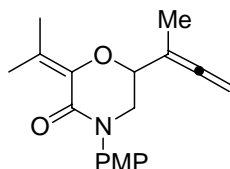
**VI.2.7. Síntesis de las morfolin-3-onas 164**

Sobre una suspensión del correspondiente enalenol **156** (1.0 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadió FeCl<sub>3</sub> (0.10 mmol) y se calentó a 70°C en tubo cerrado hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió NH<sub>4</sub>Cl (ac., sat.) (1.0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna como se indica.

---

**Morfolin-3-ona 164a**


---



A partir de 40 mg (0.13 mmol) del enalenol **156c** se obtuvieron 34 mg (85%) del producto **164a** como un sólido blanco después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 9:2).

P.F. = 118–120°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 1.77 (td, 3H,  $J = 2.9, 0.5$  Hz, Me), 2.00 (s, 3H, Me), 2.35 (s, 3H, Me), 3.57 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz, NCHH), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.62 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz, NCHH), 4.71 (s ancho, 1H, OCH), 4.90 (m, 2H, =CHH), 6.55 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 6.81 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 205.9 (C=C=CH<sub>2</sub>), 169.1 (CO), 157.8, 147.8, 137.5, 121.6, 115.1 (Ar, 4C), 98.1, 81.6 (C=CH<sub>2</sub>), 77.4 (NCH<sub>2</sub>), 57.1 (OCH), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 24.1 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>).

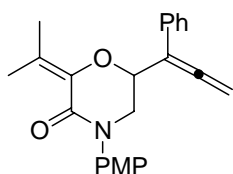
**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 2994, 1948, 1695.

**EM-IE (m/z)** 300 ( $M^+ + 1$ , 8), 299 ( $M^+$ , 42), 174 (100).

**Análisis** Calculado: C 72.22, H 7.07, N 4.68.

$C_{18}H_{21}NO_3$  Encontrado: C 72.10, H 7.03, N 4.64.

### Morfolin-3-ona **164b**



A partir de 33 mg (0.09 mmol) del enaleno **156d** se obtuvieron 25 mg (78%) de producto **164b** como un aceite amarillo después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

**$^1H$ -RMN** 1.98 (s, 3H, Me), 2.34 (s, 3H, Me), 3.75 (m, 4H, Me+NCHH), 4.73 (s ancho, 1H, NCHH), 5.32 (m, 3H, =CHH+OCH), 6.77 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 7.35 (m, 5H, Ar), 7.36 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz, Ar).

**$^{13}C$ -RMN** 207.7 (C=C=CH<sub>2</sub>), 166.8 (CO), 153.5, 131.6, 130.3, 128.7, 128.6 (Ar, 2C), 128.3 (Ar, 2C), 127.6 (Ar), 126.9 (Ar, 2C), 126.6, 115.2 (Ar, 2C), 113.8, 81.5 (C=CH<sub>2</sub>), 76.7 (OCH), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 53.4 (NCH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>).

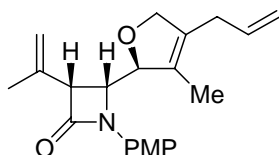
**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 2999, 1946, 1692.

**EM-ES (m/z)** 362 ( $M^+ + 1$ , 100), 361 ( $M^+$ , 20).

### VI.2.8. Síntesis de los dihidrofuranos **168**

Sobre una disolución del correspondiente enaleno **156** (1.0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) se añadieron PdCl<sub>2</sub> (0.05 mmol) y bromuro de alilo (3.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón hasta la desaparición del material inicial (c.c.f.). Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna de la mezcla resultante con el eluyente adecuado condujo a los aductos **168**.

### Dihidrofurano **168a**

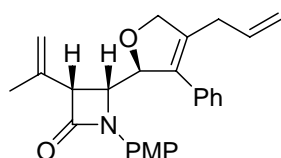


A partir de 55 mg (0.18 mmol) del enaleno **156a** se obtuvieron 32 mg (52%) del producto **168a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

**$^1H$ -RMN** 1.58 (d ancho, 3H,  $J = 1.0$  Hz, Me), 1.80 (s, 3H, Me), 2.72 (d, 2H,  $J = 6.6$  Hz, CHH), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.98 (d, 1H,  $J = 5.9$  Hz, H3), 4.42 (dd, 1H,  $J = 5.9, 3.2$  Hz, H4), 4.46 (m, 2H, OCHH), 4.95 (dd, 1H,  $J = 2.2, 1.5$  Hz, OCH), 5.02 (m, 1H, =CHH), 5.13 (m, 2H, =CHH), 5.20 (s ancho, 1H, =CHH), 5.58 (m, 1H, =CH), 6.86 (d, 2H,  $J = 9.3$  Hz, Ar), 7.36 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

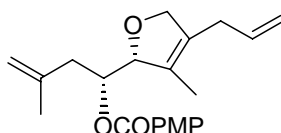


<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	165.7 (CO), 156.3, 136.4, 134.0 (CH=CH <sub>2</sub> ), 132.6, 131.1, 127.1, 119.2 (Ar, 2C), 116.2 (CH=CH <sub>2</sub> ), 116.1 (C=CH <sub>2</sub> ), 114.3 (Ar, 2C), 85.5 (CH), 77.2 (OCH <sub>2</sub> ), 59.7 (CH), 57.6 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 29.6 (CH <sub>2</sub> ), 23.0 (CH <sub>3</sub> ), 10.8 (CH <sub>3</sub> ).
EM-ES (m/z)	340 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 339 (M <sup>+</sup> , 19).

**Dihidrofurano 168b**

A partir de 33 mg (0.09 mmol) del enalenol **156b** se obtuvieron 18 mg (48%) de producto **168b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1.87 (s, 3H, Me), 2.92 (m, 2H, CHH), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.90 (d, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz, H3), 4.39 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.8, 3.2 Hz, H4), 4.68 (m, 2H, OCHH), 5.11 (m, 4H, =CHH+CHH), 5.72 (m, 1H, =CH), 5.85 (m, 1H, OCH), 6.82 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.20 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.22 (m, 5H, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	165.6 (CO), 156.3, 136.6, 135.4, 134.1 (CH=CH <sub>2</sub> ), 133.2, 131.5, 130.5, 128.6 (Ar, 2C), 127.7 (Ar, 2C), 127.5 (Ar), 119.5 (Ar, 2C), 116.8 (CH=CH <sub>2</sub> ), 116.2 (C=CH <sub>2</sub> ), 114.3 (Ar, 2C), 84.4 (CH), 78.6 (OCH <sub>2</sub> ), 59.0 (CH), 57.4 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 30.6 (CH <sub>2</sub> ), 23.0 (CH <sub>3</sub> ).
EM-ES (m/z)	402 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 401 (M <sup>+</sup> , 28).

**Dihidrofurano (–)-168c**

A partir de 43 mg (0.16 mmol) de la mezcla diastereomérica (70:30) del enalenol (–)-**156e** se obtuvieron 25 mg (45%) de producto (–)-**168c** (mezcla diastereomérica 70:30), como un aceite incoloro, después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

[α]<sub>D</sub> = –15.0 (c 3.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1.66 (d, 0.9H, <i>J</i> = 1.0 Hz, Me), 1.73 (d, 2.1H, <i>J</i> = 1.0 Hz, Me), 1.81 (s, 2.1H, Me), 1.82 (t, 0.9H, <i>J</i> = 1.0 Hz, Me), 2.18 (d ancho, 0.6H, <i>J</i> = 13.7 Hz, CHH), 2.58 (dd, 1.4H, <i>J</i> = 13.9, 10.3 Hz, CHH), 2.75 (m, 0.6H, CHH), 2.87 (d, 1.4H, <i>J</i> = 6.4 Hz, CHH), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.59 (m, 1H, OCH), 4.79 (m, 3H, OCHH+OCH), 5.01 (m, 2H, =CHH), 5.10 (m, 0.3H, =CHH), 5.39 (m, 0.7H, =CHH), 5.44 (m, 1H, =CHH), 5.74 (m, 1H, =CH), 6.91 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.95 (d, 0.6H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 8.03 (d, 1.4H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
--	--

<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	166.0 (CO, M+m), 163.3 (M+m), 141.5 (M+m), 134.4 (M+m), 131.9 (CH=CH <sub>2</sub> , M), 131.8 (CH=CH <sub>2</sub> , m), 131.6 (Ar, 2C, M+m), 127.7 (M), 127.5 (m), 122.8 (M+m), 116.1 (CH=CH <sub>2</sub> , M), 115.7 (CH=CH <sub>2</sub> , m), 113.5 (Ar, 2C, M+m), 113.2 (C=CH <sub>2</sub> , M+m), 90.7 (CH, M), 89.9 (CH, m), 77.7 (OCH <sub>2</sub> , M+m), 73.8 (CH, M), 71.7 (CH, m), 55.4 (OCH <sub>3</sub> , M+m), 39.4 (CH <sub>2</sub> , m), 36.3 (CH <sub>2</sub> , M), 29.4 (CH <sub>2</sub> , M+m), 22.5 (CH <sub>3</sub> , M+m), 10.3 (CH <sub>3</sub> , M), 9.9 (CH <sub>3</sub> , m).
<b>EM-ES (m/z)</b>	343 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 342 (M <sup>+</sup> , 8).



## **CAPÍTULO VII**

**QUIMIO- Y REGIOSELECTIVIDAD EN LAS  
REACCIONES DE OXICICLACIÓN DE  $\beta,\gamma$ -ALENIL  
DIOLES**



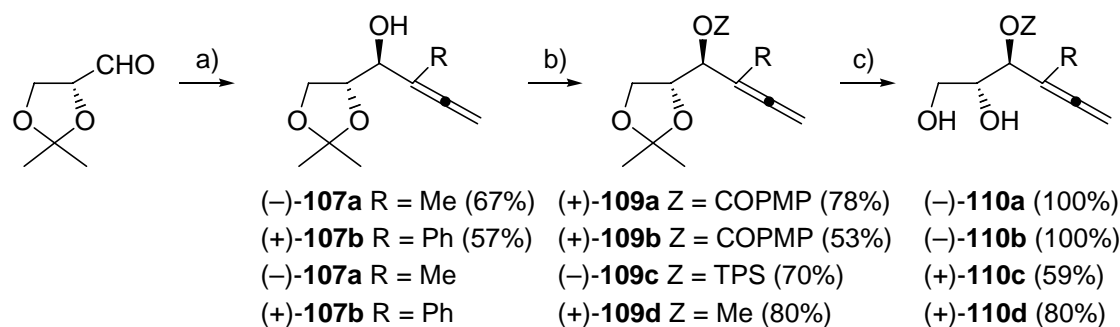
## VII. QUIMIO- Y REGIOSELECTIVIDAD EN LAS REACCIONES DE OXICICLACIÓN DE $\beta,\gamma$ -ALENILDIOLES

### VII.1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las heterociclaciones de alenos que contienen dos centros nucleófilos contiguos han sido poco estudiadas debido a los problemas de quimioselectividad que plantean. La distribución de los productos depende de la quimio- y regioselectividad de la heterociclación, pero a priori, pueden formarse ocho productos diferentes. En este contexto, incluso cuando la estructura del sustrato sugiere numerosas posibilidades de ciclación, los procesos catalizados por metales implican un aumento de la selectividad y de la eficiencia sintética de las reacciones químicas. Continuando con nuestro estudio sobre heterociclaciones de alenoles, en este Capítulo describiremos la heterociclación regioselectiva de  $\beta,\gamma$ -alenildioles utilizando como catalizadores sales de paladio, oro, platino y lantano.

#### VII.1.1. Síntesis de los precursores de ciclación

Para preparar los  $\beta,\gamma$ -alenildioles enantiopuros **110**, precursores de nuestros estudios de ciclación, partimos del (*R*)-2,3-O-isopropilidengliceraldehído, sobre el cual llevamos a cabo reacciones de alenilación regio- y estereocontrolada en condiciones de tipo Barbier, obteniéndose los  $\alpha$ -alenoles **107** con buenos rendimientos (como ya describimos en el Capítulo V). A continuación los  $\alpha$ -alenoles **107** se protegieron, utilizando diferentes metodologías, en sus correspondientes alenilderivados **109**, para evitar que el grupo hidroxilo en la posición  $\alpha$  pudiera interferir en las reacciones de ciclación de los  $\beta,\gamma$ -alenildioles (Esquema VII.1). Seguidamente, los aleniloxiderivados **109** se transformaron en los correspondientes  $\beta,\gamma$ -alenildioles **110** con buenos rendimientos por tratamiento con tricloruro de bismuto (Esquema VII.1).



a)  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{Br}$ , In, THF/ $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac, sat) (1:5), t.a.

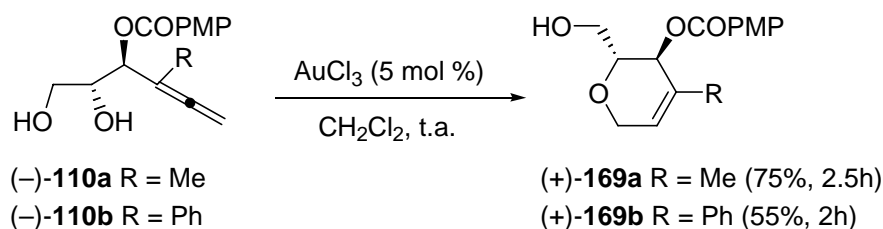
b) PMPCOCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflujo; ó TPSCl, imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflujo; ó  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ , NaOH, TBAI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ , t.a., 12 h.

c)  $\text{BiCl}_3$  (20 mol%),  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , t.a.

### Esquema VII.1

#### VI.1.2. Estudio de la quimio- y regioselectividad en las reacciones de oxidación catalizadas por metales de los $\beta,\gamma$ -alenildioles 110

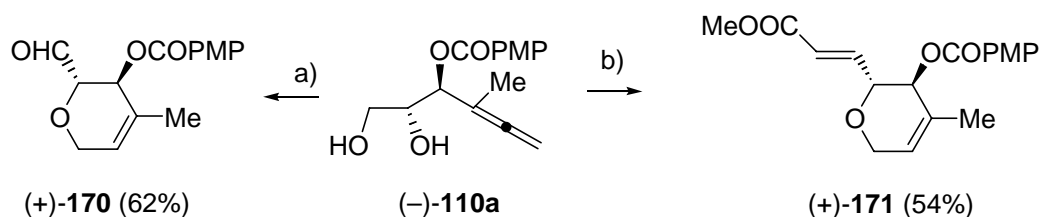
En primer lugar decidimos investigar la diferente reactividad de los  $\beta,\gamma$ -alenildioles en función de la naturaleza del catalizador metálico que inicia la activación electrófila del sustituyente alénico. Tal y como hemos descrito en Capítulos anteriores, las sales de oro y platino nos han proporcionado muy buenos resultados como catalizadores en la creación de enlaces C–heteroátomo. En este sentido, en una prueba inicial con los dioles **110**, encontramos que el  $\text{AuCl}_3$  es un catalizador selectivo para lograr la cicloeterificación exclusivamente a los dihidropiranos funcionalizados **169** con buenos rendimientos (Esquema VII.2).



### Esquema VII.2

Estos resultados pueden explicarse a través de una cicloisomerización 6-*endo* por ataque quimio- y regioespecífico del grupo hidroxilo secundario al carbono terminal del aleno.

A continuación decidimos estudiar la reactividad de nuestros sustratos en presencia de catalizadores de Pt, que es un metal noble mucho menos estudiado en el campo de las heterociclaciones de alenoles. Sorprendentemente, el diol **110a** en condiciones catalíticas de  $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$  proporcionó el carbaldehído **170**, que resulta de una ciclación quimio- y regioespecífica por ataque del grupo hidroxilo secundario al carbono terminal del aleno con oxidación concurrente. El compuesto **170** no es muy estable a temperatura ambiente. Para evitar su descomposición, decidimos atrapar el aldehído inmediatamente tras su formación. Para su derivatización *in situ*, añadimos al medio de reacción un reactivo de Wittig estabilizado, obteniéndose de este modo, el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **171**, estable a temperatura ambiente (Esquema VII.3).



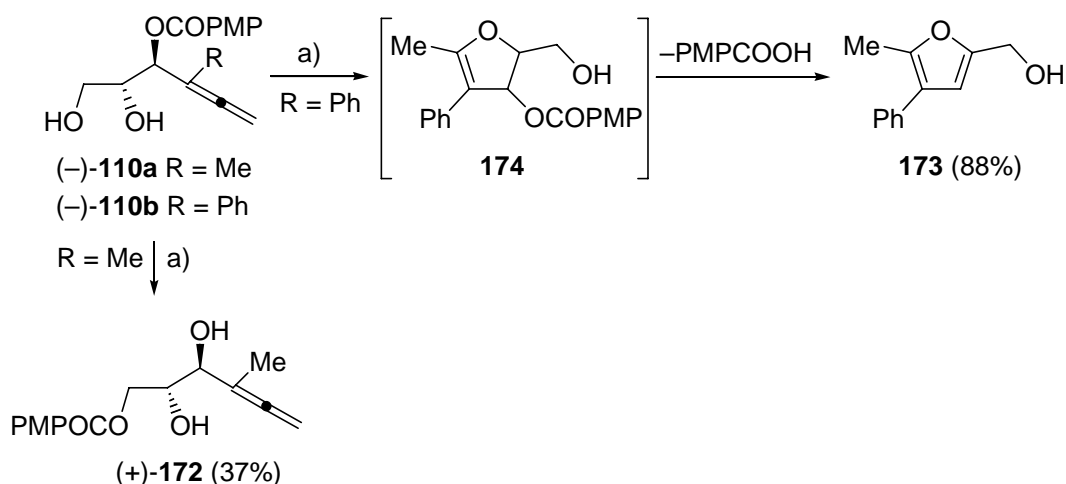
- a)  $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$  (5 mol %), TDMPP (10 mol %),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 2 h.  
 b)  $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$  (5 mol %), TDMPP (10 mol %),  
 (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 2 h.

### Esquema VII.3

Como ya describimos en los Antecedentes Generales de esta Memoria, recientemente se ha descrito un nuevo catalizador de lantano capaz de promover hidroalcoxilaciones de alenoles. En este sentido, decidimos probar si este catalizador sería capaz de promover quimio- y regioselectivamente la ox ciclación de uno de los grupos hidroxilo del diol precursor **110**. La reacción del diol **110a** en condiciones catalíticas de  $\text{La}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3$  no proporcionó el producto de ox ciclación esperado sino el  $\alpha,\beta$ -alenildioli isómero **172** originado por migración del grupo acilo al grupo hidroxilo primario. Sin embargo, la reacción del fenilalenildioli **110b** en las mismas condiciones experimentales condujo al furano **173** con buen rendimiento.



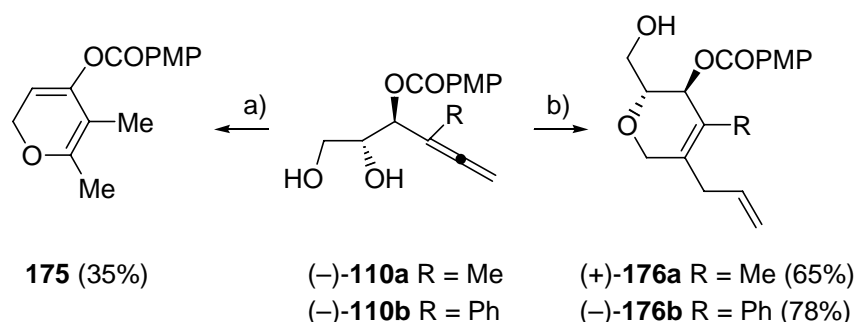
La formación de este compuesto podría explicarse a través de una ciclación selectiva 5-exo del grupo hidroxilo secundario al carbono central del aleno para dar el dihidrofurano no aislable **174**, que en las condiciones de reacción se aromatiza formando el furano **173** (Esquema VII.4).



a)  $\text{La}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3$  (5 mol %), tolueno, reflujo, **172**: 4 h; **173**: 24 h

#### Esquema VII.4

Finalmente, decidimos estudiar la reactividad de la funcionalidad alenildioli frente a diferentes catalizadores de paladio. En primer lugar, la reacción del  $\beta,\gamma$ -alenildioli **110a** en condiciones catalíticas de Pd(0) condujo al 2H-pirano **175**, resultado de una ox ciclación 6-exo totalmente quimio- y regioselectiva del grupo hidroxilo primario al carbono central alénico con deshidratación concurrente. El pirano **175** se obtuvo con bajo rendimiento debido a que en la reacción se obtenía una compleja mezcla de productos. Cuando el diol **110a** se hizo reaccionar con bromuro de alilo en presencia de especies catalíticas de Pd(II), se obtuvo el dihidropirano **176a** como único isómero con buen rendimiento (65%). Se observó un comportamiento similar para el fenilderivado **110b** (Esquema VII.5). El resultado podría explicarse a través de una ciclación 6-endo por ataque quimio- y regioespecífico del grupo hidroxilo secundario al carbono terminal del aleno.



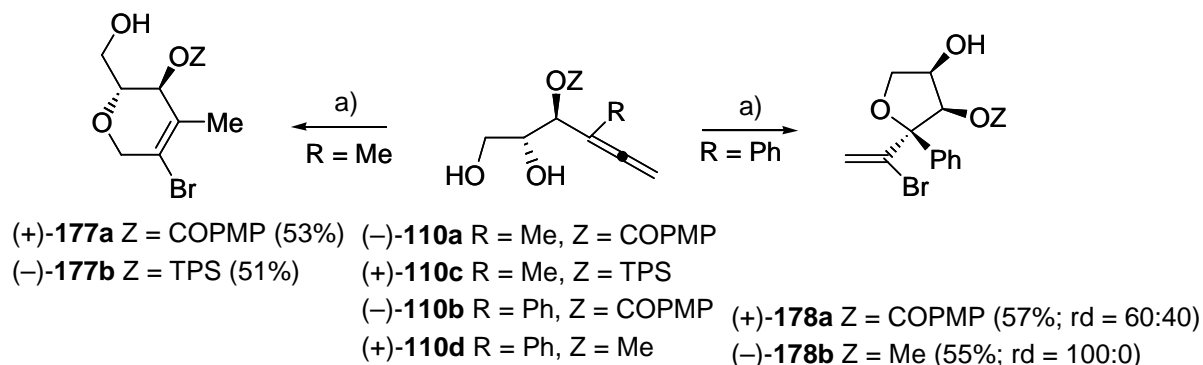
a)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5 mol %), PhI,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , tolueno,  $80^\circ\text{C}$ , 24 h

b) Bromuro de alilo, PdCl<sub>2</sub> (5 mol %), DMF, t.a., **176a**: 3 h; **176b**: 2 h

### Esquema VII.5

Finalmente ensayamos la reactividad de los alenildioles en las condiciones de oxibromación catalizadas por paladio. Cuando los alenildioles **110a** y **110c** (que presentan un sustituyente metilo en el aleno) se hicieron reaccionar con bromuro de litio utilizando el sistema catalítico bimetálico Pd–Cu, se obtuvieron selectivamente los productos de bromoeterificación **177** con buenos rendimientos. La formación de estos aductos se justifica a través de una ciclación quimio- y regioselectiva 6-*endo-trig*. Por otra parte, cuando llevamos a cabo esta reacción con los fenil alenildioles **110b** y **110d**, que presentan un sustituyente fenilo en lugar de metilo en el aleno, obtuvimos como únicos productos los 2-(1-bromovinil)tetrahidrofuranos **178**, que incorporan un estereocentro cuaternario en su estructura (Esquema VII.6). De esta manera, la simple modificación del sustituyente en el  $\beta,\gamma$ -alenildiolo (fenilo por metilo) hace que la quimio- y regioselectividad del proceso cambie completamente. Este resultado sorprendente, podría justificarse por el hecho de que el grupo fenilo es un grupo atractor de electrones, mientras que el grupo metilo es un grupo dador de electrones. Probablemente, la presencia del grupo fenilo en el aleno aumenta la electrofilia del carbono alénico al que va unido, favoreciendo la ciclación 5-*exo* del grupo hidroxilo primario frente a la ciclación 6-*endo* del grupo hidroxilo secundario. Por otra parte, el grupo *p*-metoxibenzoiloxi es un grupo muy voluminoso. La diastereoselectividad hacia el aducto **178** se puede aumentar trabajando con alenos que presentan un sustituyente fenilo y con grupos protectores del hidroxilo en  $\alpha$  menos voluminosos. Así, mientras que el fenilalenildiolo **110d** proporciona el aducto **178b** como único diastereómero el fenilalenildiolo **110b** da el aducto **178a** como mezcla de diastereómeros (60:40). Esto podría deberse a que el nucleófilo accede más

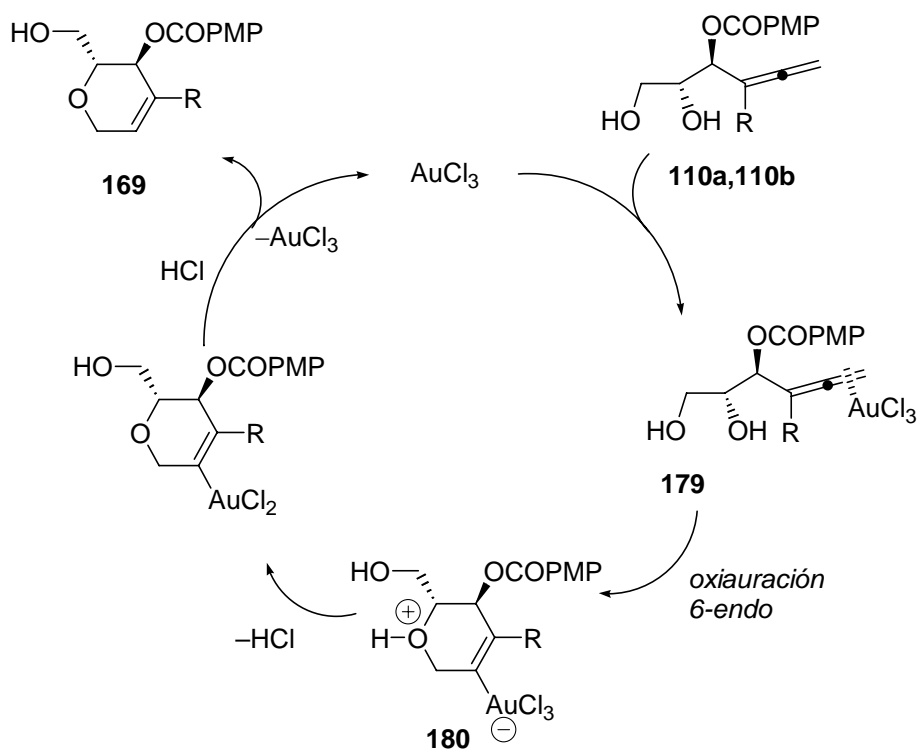
fácilmente al sustituyente alénico a través de la cara trans del grupo ZO en el caso del diol **110d**. La estructura y configuración de los diferentes productos **169-171** y **176-178** se determinó por estudios de RMN mono- y bidimensionales, confirmándose además, por experimentos NOE.



a) Pd(OAc)<sub>2</sub> (7 mol %), LiBr, Cu(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, O<sub>2</sub>, t.a., 12h

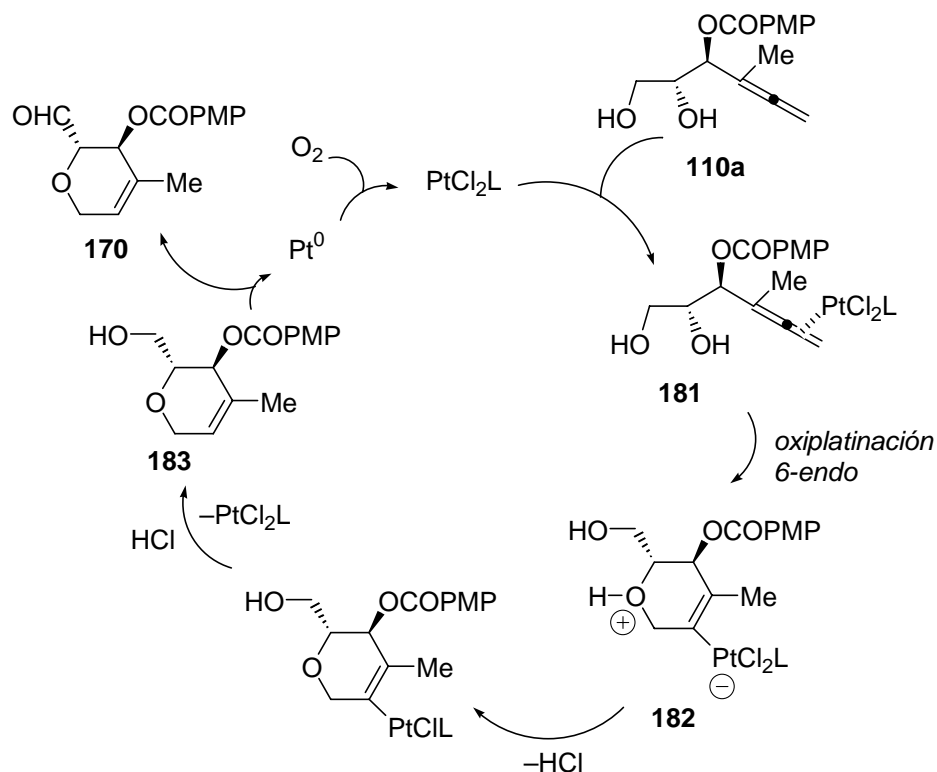
### Esquema VII.6

Una posible justificación mecanística para la formación de los dihidropiranos **169** catalizada por AuCl<sub>3</sub> es la que se recoge en el Esquema VII.7. Inicialmente se formaría la especie intermedia **179** por coordinación del catalizador de Au(III) con el doble enlace externo del aleno. Este intermedio evolucionaría a través de una ox ciclación 6-*endo* quimio- y regioespecífica formando la especie iónica dipolar **180**, que tras la pérdida de HCl y protonólisis del enlace C–Au generaría el dihidropirano **169** y liberaría el catalizador.



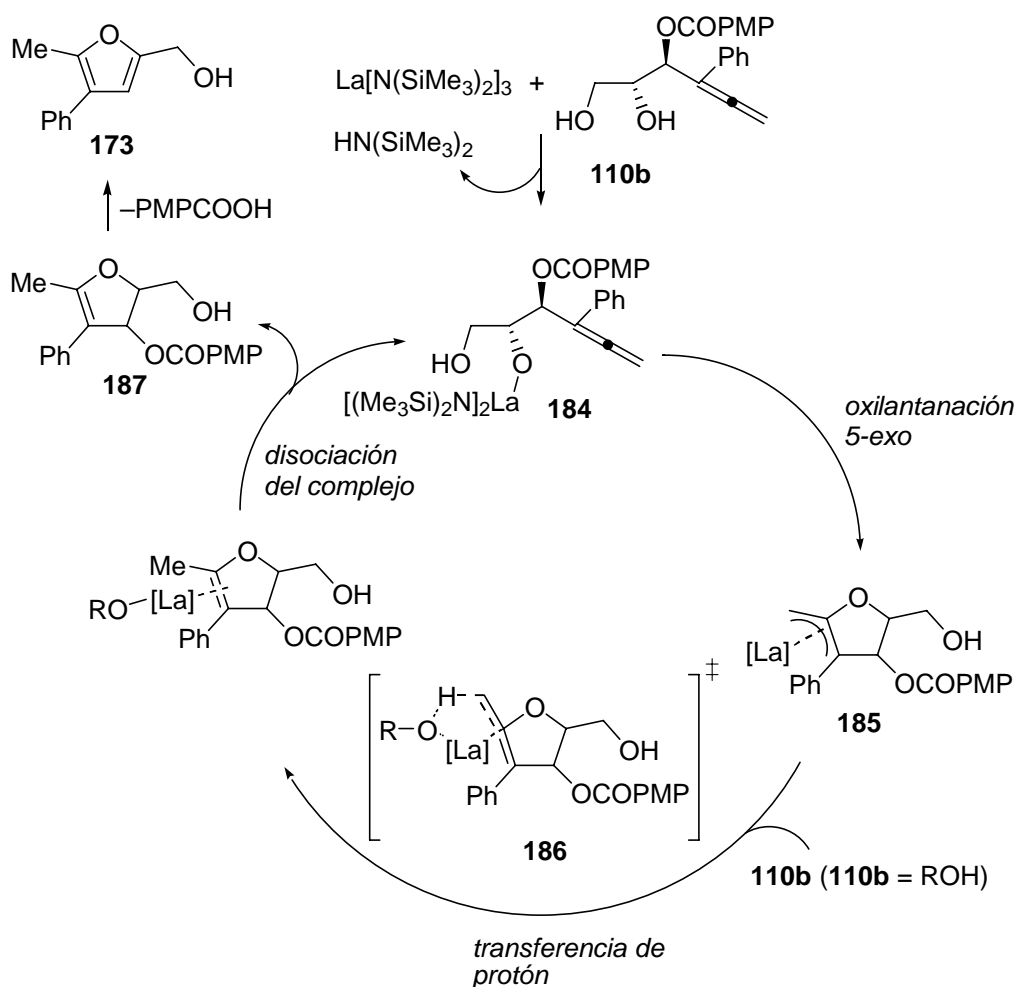
Esquema VII.7

Un mecanismo que permitiría justificar la formación del dihidropirano **170** implicaría la formación de un complejo  $\pi$  **181** por coordinación del catalizador de platino con el sustituyente 1,2-diénico del alenildiol **110a**. A continuación una oxiplatinación 6-*endo* quimio- y regioselectiva formaría la especie **182**, la cual por pérdida de  $\text{HCl}$ , desmetalación y transferencia de protón conduciría al dihidropiranol(metanol) **183**, que no se aísla, y se regeneraría el catalizador de platino. El intermediario **183** se transforma a través de una oxidación aeróbica al (dihidropiranol)carbaldehído **170** (Esquema VII.8).



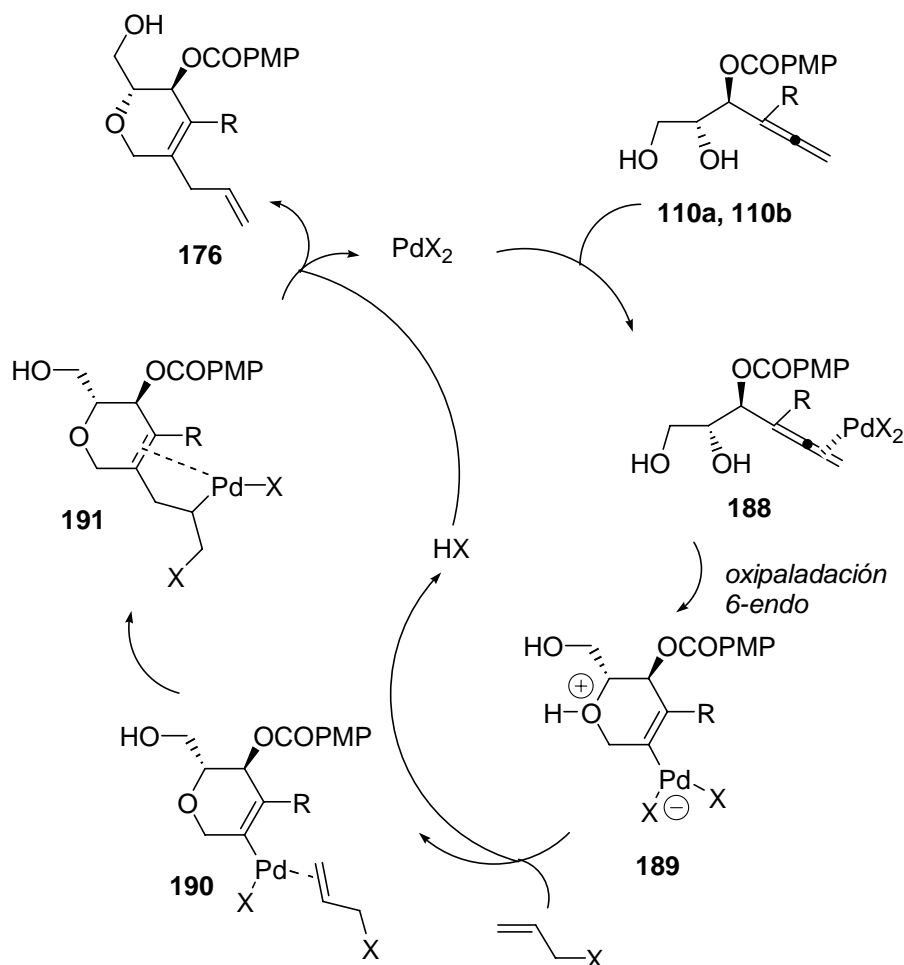
Esquema VII.8

El Esquema VII.9 recoge un mecanismo razonable para la transformación del diol **110b** en el furano **173**. En primer lugar se formaría la especie intermedia alcóxido-lantano **184**, que evolucionaría a través de una oxilantanación 5-exo dando lugar al intermedio **185**. La participación de una segunda molécula de alenol permite la transferencia de protón a través del intermedio **186**. La disociación del complejo generaría el intermedio **187** y regeneraría el catalizador. Finalmente el intermedio **187**, tras aromatizarse por eliminación de ácido *p*-metoxibenzoico daría lugar al furano **173**.



Esquema VII.9

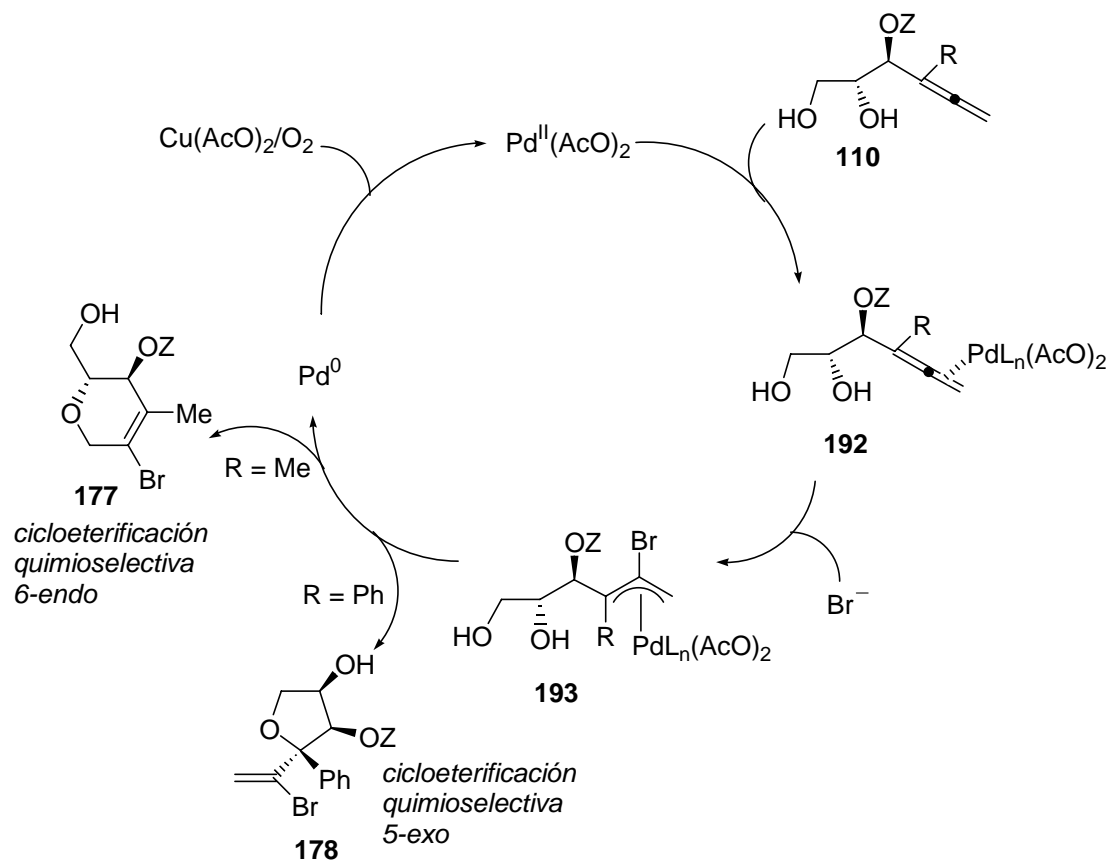
El mecanismo propuesto para la formación de los dihidropiranos **176** comenzaría con una coordinación del Pd(II) al doble enlace externo del aleno formando el complejo intermedio **188**, que evolucionaría por ataque nucleófilo quimio- y regioselectivo del grupo hidroxilo secundario al carbono terminal del aleno proporcionando el intermedio **189**. Este intermedio reaccionaría con bromuro de alilo a través de **190** para formar el intermedio **191**, que tras una *trans*- $\beta$ -eliminación de heteroátomo generaría el oxaciclo **176** y regeneraría el catalizador (Esquema VII.10).



Esquema VII.10

Finalmente, la generación de los bromoderivados **177** y **178** implicaría la formación inicial de las especies de  $(\pi\text{-alil})\text{paladio}$  **192**. Este complejo alenilpaladio sufriría el ataque nucleófilo de bromuro para generar las especies de  $\sigma\text{-alilpaladio}$ , que rápidamente se equilibrarían al correspondiente intermedio **193**. A continuación, una cicloeterificación intramolecular quimio- y regioespecífica del grupo hidroxilo secundario al carbono terminal del aleno o del grupo hidroxilo primario al carbono interno del aleno generaría un complejo que evolucionaría hacia los dihidropiranos **177** o tetrahidrofuranos **178** (Esquema VII.11). Finalmente, la oxidación in situ del  $\text{Pd}(0)$  a  $\text{Pd}(\text{II})$  por acción del  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  en presencia de oxígeno completaría el ciclo catalítico. La baja diastereoselectividad observada en los bromoderivados **178** para el grupo protector OCOPMP (60:40) frente al grupo Me (100:0) vendría motivada porque el ataque *trans* estaría desfavorecido como consecuencia de un fuerte impedimento estérico en el intermedio  $\pi\text{-alilpaladio}$  **193**.

entre el grupo voluminoso OCOPMP y el Pd, lo que dificulta la conformación adecuada para el ataque *trans*, originando una disminución de la diastereoselectividad en el producto final.



Esquema VII.11



## VII.2. PARTE EXPERIMENTAL

### VII.2.1. Protección de los alcoholes $\alpha$ -alénicos **107**

#### Método A:

Sobre una suspensión del correspondiente  $\alpha$ -alenol **107** (2.09 mmol) en DMF (30 ml) se añadieron sucesivamente imidazol (2.2 mmol) y *tert*-butilclorodifenilsilano (2.2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse (c.c.f.). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con salmuera y agua. Entonces se secó la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

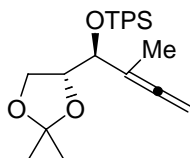
#### Método B:

Sobre una disolución del correspondiente  $\alpha$ -alenol **107** (0.2 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadieron sucesivamente TBAI (cat.), una disolución acuosa de NaOH al 50% (5 ml) y sulfato de dimetilo (0.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió disolución acuosa de amoníaco (30%) (0.5 ml) y se agitó durante 30 min más. La mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con agua (4 x 4 ml) y salmuera (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

---

#### Sililéter $\alpha$ -alénico (–)-**109c**

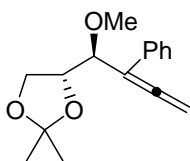
---



**Método A:** A partir de 200 mg (1.28 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (–)-**107a** se obtuvieron 378 mg (70%) del producto (–)-**109c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

$[\alpha]_D = -28.3$  (c 1.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>1</sup> H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ )	1.12 (s, 9H, <sup>t</sup> Bu), 1.33 (s, 3H, Me), 1.35 (s, 3H, Me), 1.61 (t, 3H, $J = 3.2$ Hz, Me), 3.82 (dd, 1H, $J = 8.2, 5.7$ Hz, OCHH), 4.00 (dd, 1H, $J = 8.2, 5.7$ Hz, OCHH), 4.20 (m, 2H, HOCH+OCH), 4.46 (m, 2H, =CHH), 7.43 (m, 6H, Ar), 7.74 (m, 4H, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN ( $\text{CDCl}_3$ )	207.8 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 136.0 (Ar, 2C), 135.2 (Ar, 2C), 134.8, 133.6, 130.2 (Ar, 2C), 127.8 (Ar, 2C), 127.5 (Ar), 127.3 (Ar), 109.1, 98.5, 77.6 (OCH), 75.6 (OCH), 74.8 (C=CH <sub>2</sub> ), 66.6 (OCH <sub>2</sub> ), 27.0 (CH <sub>3</sub> ), 26.5 ( <sup>t</sup> Bu), 25.4, 19.4 (CH <sub>3</sub> ), 13.7 (CH <sub>3</sub> ).
EM-IE (m/z)	422 (M <sup>+</sup> , 12), 135 (100).

**Metiléter  $\alpha$ -alénico (+)-109d**

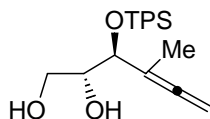
**Método B:** A partir de 150 mg (0.61 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (+)-**107b** se obtuvieron 127 mg (80%) del producto (+)-**109d** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

$$[\alpha]_D = +2.0 \text{ (c 0.4, CHCl}_3\text{)}.$$

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.31 (d, 3H, $J = 0.5$ Hz, Me), 1.42 (d, 3H, $J = 0.5$ Hz, Me), 3.43 (s, 3H, OMe), 4.19 (m, 4H, OCH+OCH+OCHH), 5.18 (s ancho, 2H, =CHH), 7.30 (m, 3H, Ar), 7.49 (dd, 2H, $J = 8.3, 1.5$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> (CDCl <sub>3</sub> )	209.9 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 134.6, 128.4, 128.3 (Ar), 127.1 (Ar, 2C), 1270.0 (Ar, 2C), 109.4, 82.1 (OCH), 78.4 (C=CH <sub>2</sub> ), 76.7 (CH), 66.5 (OCH <sub>2</sub> ), 56.8 (OCH <sub>3</sub> ), 26.6 (CH <sub>3</sub> ), 25.3 (CH <sub>3</sub> ).
<b>EM-ES (m/z)</b>	261 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 260 (M <sup>+</sup> , 3).

**VII.2.2. Síntesis de los  $\beta,\gamma$ -alenildioles 110**

Sobre una suspensión de los correspondientes acetónidos alénicos **109** en una mezcla de acetonitrilo (10 ml) y agua (1 ml) a 0°C se añadió el BiCl<sub>3</sub> (0.05 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se dejó agitando a esa temperatura durante 14 horas. A continuación se añadió NaHCO<sub>3</sub> (ac., sat.) para neutralizar la disolución y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto obtenido se purificó, cuando correspondiera, por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando el eluyente adecuado.

**Diol  $\alpha$ -alénico (+)-110c**

A partir de 50 mg (0.12 mmol) del sililéter  $\alpha$ -alénico (–)-**109c** se obtuvieron 27 mg (59%) del producto (+)-**110c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

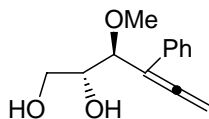
$$[\alpha]_D = +5.3 \text{ (c 0.3, CHCl}_3\text{)}.$$

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.11 (s, 9H, <sup>t</sup> Bu), 1.62 (t, 3H, $J = 3.2$ Hz, Me), 1.83 (s ancho, 1H, OH), 2.23 (s ancho, 1H, OH), 3.67 (s ancho, 3H, OCH+OCHH), 4.23 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz, OCH), 4.49 (td, 2H, $J = 3.4, 1.0$ Hz, =CHH), 7.41 (m, 6H, Ar), 7.67 (m, 4H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> (CDCl <sub>3</sub> )	207.4 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 136.0 (Ar, 2C), 135.9, 135.8 (Ar, 2C), 133.2, 129.8 (Ar, 2C), 127.7 (Ar, 2C), 127.4 (Ar, 2C), 97.9, 75.8 (OCH), 75.1 (C=CH <sub>2</sub> ), 73.1 (CH), 63.2 (OCH <sub>2</sub> ), 27.0 ( <sup>t</sup> Bu), 19.4, 13.7 (CH <sub>3</sub> ).
<b>EM-ES (m/z)</b>	383 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 382 (M <sup>+</sup> , 26).

---

**Diol  $\alpha$ -alénico (+)-110d**


---



A partir de 110 mg (0.42 mmol) del metiléter  $\alpha$ -alénico (+)-**109d** se obtuvieron 74 mg (80%) del producto (+)-**110d** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +10.7$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN** 2.73 (s ancho, 2H, OH+OH), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.77 (m, 3H, OCH+OCHH), 4.33 (m, 1H, OCH), 5.22 (s ancho, 2H, =CHH), 7.31 (m, 3H, Ar), 7.47 (dd, 2H,  $J = 8.5, 1.6$  Hz, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** 209.2 (C=C=CH<sub>2</sub>), 134.0, 128.6 (Ar, 2C), 127.3 (Ar), 126.9 (Ar, 2C), 103.0, 83.2 (OCH), 79.0 (C=CH<sub>2</sub>), 71.7 (OCH), 63.3 (OCH<sub>2</sub>), 57.1 (OCH<sub>3</sub>).

**EM-ES (m/z)** 221 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 220 ( $\text{M}^+$ , 14).

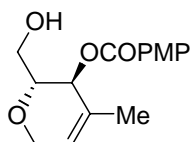
**VII.2.3. Productos derivados de reacciones de ox ciclación de  $\beta,\gamma$ -alenildiols 110 catalizadas por Au(III)**

Sobre una disolución del  $\beta,\gamma$ -alenildiols apropiado (1.0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (1ml) se añadió  $\text{AuCl}_3$  (0.05 mmol) y se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente y bajo argón hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice de la mezcla resultante con el eluyente adecuado condujo a los dihidropiranos correspondientes.

---

**Dihidropirano (+)-169a**


---



A partir de 75 mg (0.27 mmol) del  $\beta,\gamma$ -alenildiols (–)-**110a** se obtuvieron 49 mg (75%) del producto (+)-**169a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

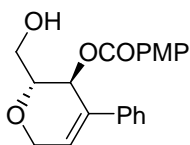
$[\alpha]_D = +75.1$  (c 1.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN** 1.73 (m, 3H, Me), 3.70 (m, 3H, OHCHH+OCH), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.26 (m, 2H, OCHH), 5.61 (m, 1H, OCH), 5.70 (m, 1H, =CH), 6.94 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 8.02 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** 166.5 (CO), 163.8, 132.3, 131.7 (Ar, 2C), 124.4 (C=CH), 121.8, 113.8 (Ar, 2C), 77.6 (OCH), 67.6 (OCH), 65.4 (OCH<sub>2</sub>), 62.4 (OCH<sub>2</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )** 3432.

**EM-ES (m/z)** 279 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 278 ( $\text{M}^+$ , 11).

**Dihidropirano (+)-169b**

A partir de 50 mg (0.14 mmol) del  $\beta,\gamma$ -alenildioliol (–)-**110b** se obtuvieron 21 mg (55%) del producto (+)-**169b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

$$[\alpha]_D = +32.7 \text{ (c 1.3, CHCl}_3\text{)}.$$

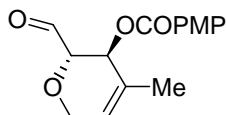
<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	3.81 (s, 3H, OMe), 3.82 (m, 3H, HOCHH+OCH), 4.48 (t, 2H, <i>J</i> = 2.7 Hz, OCHH), 6.24 (m, 2H, =CH+OCH), 6.80 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.26 (m, 5H, Ar), 7.72 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	163.6 (CO), 161.0, 137.2, 136.0, 132.3, 131.8 (Ar, 2C), 128.4 (Ar, 2C), 127.5 (C=CH), 126.9 (Ar), 125.8 (Ar, 2C), 113.6 (Ar, 2C), 77.1 (OCH), 65.4 (OCH), 65.2 (OCH <sub>2</sub> ), 62.1 (OCH <sub>2</sub> ), 55.4 (CH <sub>3</sub> ).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	3428.
EM-IE (m/z)	340 (M <sup>+</sup> , 53), 151 (100).

**VII.2.4. Productos derivados de reacciones de ox ciclación de  $\beta,\gamma$ -alenildiolioli 110 catalizadas por Pt(II)***Método A:*

Sobre una disolución del alenildioliol (–)-**110a** (0.18 mmol) en diclorometano (0.2 ml) bajo atmósfera de argon se añadieron sucesivamente [PtCl<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)]<sub>2</sub> (0.0018 mmol) y TDMPP (0.0036 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se adicionó salmuera y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice como se indica.

*Método B:*

Sobre una disolución del alenildioliol (–)-**110a** (0.18 mmol) en diclorometano (0.2 ml) bajo atmósfera de argon se añadieron sucesivamente [PtCl<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)]<sub>2</sub> (0.0018 mmol), TDMPP (0.0036 mmol) y (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (0.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió salmuera y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice como se indica.

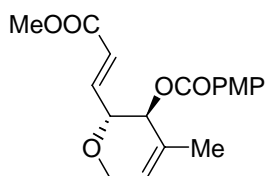
**Dihidropirano (+)-170**

*Método A:* A partir de 50 mg (0.18 mmol) del  $\beta,\gamma$ -alenildiolioli (–)-**110a** se obtuvieron 36 mg (62%) del producto (+)-**170** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:2).

$$[\alpha]_D = +3.2 \text{ (c 0.6, CHCl}_3\text{)}.$$

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	2.09 (d, 3H, <i>J</i> = 1.2 Hz, Me), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.38 (m, 2H, OCHH), 5.89 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz, OCH), 6.33 (m, 2H, =CH+OCH), 6.95 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz, Ar), 8.06 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 10.2 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz, CHO).
--	--

### Dihidropirano (+)-171



*Método B:* A partir de 50 mg (0.18 mmol) del β,γ-alenildioliol (–)-**110a** se obtuvieron 32 mg (54%) del producto (+)-**171** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +3.4$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	2.00 (s ancho, 3H, Me), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.34 (dd, 2H, <i>J</i> = 5.6, 1.6 Hz, OCHH), 5.85 (d, 1H, <i>J</i> = 15.1 Hz, =CH), 6.07 (m, 2H, OCH+OCH), 6.94 (m, 1H, OCH), 6.96 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.81 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.1, 12.0 Hz, =CH), 8.07 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
--	---

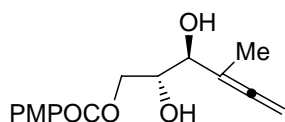
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	163.6 (CO), 163.2 (CO), 163.0, 141.9, 139.2 (CH=CH), 132.6 (CH=CH), 132.3 (Ar, 2C), 126.7 (C=CH), 120.0, 113.7 (Ar, 2C), 63.6 (OCH <sub>2</sub> ), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 53.4 (OCH), 51.5 (OCH <sub>3</sub> ), 40.9 (OCH), 21.0 (CH <sub>3</sub> ).
---	---

EM-ES (m/z)	333 (M <sup>+</sup> +1, 100), 332 (M <sup>+</sup> , 37).
-------------	--

### VII.2.5. Productos derivados de reacciones de ox ciclación de β,γ-alenildiolioli 110 catalizadas por La(III)

Sobre una suspensión del correspondiente alenil dioli **110** (1.0 mmol) en tolueno (10 ml) bajo argon se añadió el catalizador La[N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> (0.05 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo hasta completarse (c.c.f.). La reacción se filtró a través de celita y posteriormente se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el eluyente adecuado.

### Dioli α,β-alénico (+)-172



A partir de 50 mg (0.18 mmol) del β,γ-alenildiolioli (–)-**110a** se obtuvieron 19 mg (37%) del producto (+)-**172** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

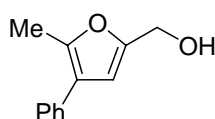
$[\alpha]_D = +2.6$  (*c* 1.6, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1.80 (t, 3H, <i>J</i> = 3.3 Hz, Me), 2.58 (s ancho, 2H, OH+OH), 4.03 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.2, 4.6 Hz, OCH), 4.17 (m, 1H, OCH), 4.52 (d, 2H, <i>J</i> = 4.6 Hz, OCHH), 4.86 (m, 2H, =CHH), 6.93 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 8.02 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	205.5 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 167.0 (CO), 163.6, 131.8 (Ar, 2C), 122.1, 113.7 (Ar, 2C), 98.9, 77.5 (C=CH <sub>2</sub> ), 72.9 (OCH), 71.8 (OCH), 65.7 (OCH <sub>2</sub> ), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 15.0 (CH <sub>3</sub> ).
EM-ES (m/z)	279 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 278 (M <sup>+</sup> , 6).

---

**Furano 173**


---



A partir de 50 mg (0.14 mmol) del  $\beta,\gamma$ -alenildioli (+)-**110b** se obtuvieron 24 mg (88%) del producto **173** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	2.46 (s, 3H, Me), 3.88 (s ancho, 1H, OH), 4.62 (s, 2H, OHCHH), 6.44 (s, 1H, =CH), 7.38 (m, 5H, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	151.6, 148.0, 133.9, 128.6 (Ar, 2C), 127.4 (Ar, 2C), 126.4 (Ar), 121.6, 109.5 (C=CH), 57.5 (CH <sub>2</sub> ), 13.1 (CH <sub>3</sub> ).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	3429.
EM-ES (m/z)	189 (M <sup>+</sup> +1, 100), 188 (M <sup>+</sup> , 19).

**VII.2.6. Productos derivados de reacciones de ox ciclación de  $\beta,\gamma$ -alenildioli 110 catalizadas por Pd**
**Método A:**

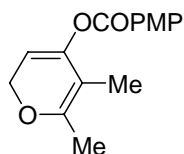
Sobre una suspensión del correspondiente alenildioli **110** (1.0 mmol) en tolueno anhidro se adicionaron sucesivamente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.0 mmol), PhI (1.5 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C y bajo argon hasta completarse (c.c.f.). La reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice como se indica en cada caso.

**Método B:**

Sobre una suspensión del correspondiente alenildioli **110** (1.0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml) se añadieron sucesivamente el bromuro de alilo (5.0 mmol) y el catalizador de PdCl<sub>2</sub> (0.05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argon hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó varias veces con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice como se indica en cada caso.

*Método C:*

Sobre una disolución del correspondiente alenil diol **110** (0.15 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se adicionaron sucesivamente Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.01 mmol), LiBr (0.74 mmol), carbonato potásico (0.18 mmol) y Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de oxígeno durante 2 horas. La fase orgánica se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice como se indica.

**Dihidropirano 175**

*Método A:* A partir de 50 mg (0.18 mmol) del diol α-alénico (–)-**110a** se obtuvieron 16 mg (35%) del producto **175** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

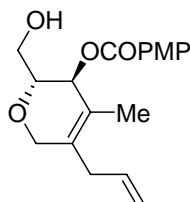
**<sup>1</sup>H-RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

1.94 (s ancho, 3H, Me), 2.22 (s ancho, 3H, Me), 3.86 (s, 3H, OMe), 5.18 (s, 2H, OCHH), 6.26 (s, 1H, =CH), 6.90 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar), 8.02 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

1725.

EM-ES (m/z)

261 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 260 (M<sup>+</sup>, 25).**Dihidropirano (+)-176a**

*Método B:* A partir de 75 mg (0.27 mmol) del β,γ-alenildiol (–)-**110a** se obtuvieron 76 mg (65%) del producto (+)-**176a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

[α]<sub>D</sub> = +21.9 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

1.67 (s ancho, 3H, Me), 2.68 (dd, 1H, *J* = 15.6, 6.3 Hz, CHH), 2.87 (dd, 1H, *J* = 15.4, 5.8 Hz, CHH), 3.68 (m, 3H, OCHH+OCH), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.16 (m, 2H, OCHH), 5.04 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, =CHH), 5.11 (dd, 1H, *J* = 9.3, 1.7 Hz, =CHH), 5.61 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, OCH), 5.74 (m, 1H, =CH), 6.94 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz, Ar), 8.02 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

166.7 (CO), 163.2, 134.0 (CH=CH<sub>2</sub>), 132.0, 131.9 (Ar, 2C), 125.6, 121.9, 116.0 (CH=CH<sub>2</sub>), 113.7 (Ar, 2C), 77.2 (OCH), 68.3 (OCH), 67.8 (OCH<sub>2</sub>), 62.4 (OCH<sub>2</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 13.4 (CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

3420, 1720.

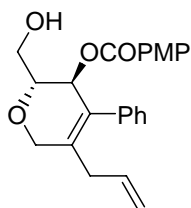
EM-ES (m/z)

319 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 318 (M<sup>+</sup>, 7).

HRMS (ES)

Calculado (%) para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>: 318.1467

Encontrado: 318.1459

**Dihidropirano (–)-176b**

**Método B:** A partir de 50 mg (0.14 mmol) del  $\beta,\gamma$ -alenildioli (–)-**110b** se obtuvieron 42 mg (78%) del producto (–)-**176b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = -15.2$  (c 1.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

2.72 (d, 2H,  $J = 6.3$  Hz, CHH), 3.76 (m, 3H, OCHH+OCH), 3.82 (s, 3H, Me), 4.28 (dd, 1H,  $J = 16.1, 1.9$  Hz, OCHH), 4.41 (dd, 1H,  $J = 16.3, 2.7$  Hz, OCHH), 5.05 (m, 2H, =CHH), 5.69 (m, 1H, =CH), 5.93 (s ancho, 1H, OCH), 6.80 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.22 (m, 5H, Ar), 7.69 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

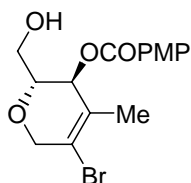
 **$^{13}\text{C}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

166.3 (CO), 163.5, 136.8, 134.9 (CH=CH<sub>2</sub>), 132.0, 131.6 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.3, 128.1 (Ar, 2C), 127.2 (Ar), 121.8, 116.6 (CH=CH<sub>2</sub>), 113.5 (Ar, 2C), 77.4 (OCH<sub>2</sub>), 67.7 (OCH<sub>2</sub>), 67.4 (OCH), 62.3 (OCH<sub>2</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

3424, 1715.

EM-ES (m/z)

380 ( $\text{M}^+$ , 17), 379 ( $\text{M}^+-1$ , 100).**Dihidropirano (+)-177a**

**Método C:** A partir de 100 mg (0.36 mmol) del  $\beta,\gamma$ -alenildioli (–)-**110a** se obtuvieron 68 mg (53%) del producto (+)-**177a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +3.5$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

1.84 (d, 3H,  $J = 1.0$  Hz, Me), 3.72 (m, 3H, OCHH+OCH), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.34 (m, 2H, OCHH), 5.71 (m, 1H, OCH), 6.95 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 8.07 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

163.9 (CO), 164.0, 132.3, 132.0 (Ar, 2C), 130.6, 119.7, 113.7 (Ar, 2C), 77.3 (OCH), 70.3 (OCH), 68.7 (OCH<sub>2</sub>), 62.0 (OCH<sub>2</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

3425, 1716.

EM-ES (m/z)

357 ( $\text{M}^+$ , 25), 356 ( $\text{M}^+-1$ , 100).

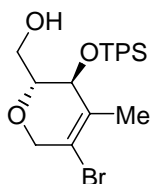
HRMS (ES)

Calculado (%) para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_5$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>: 356.0259

Encontrado: 356.0268



### Dihidropirano (–)-177b



**Método C:** A partir de 75 mg (0.20 mmol) del  $\beta,\gamma$ -alenildiol (+)-**110c** se obtuvieron 47 mg (51%) del producto (–)-**177b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

$[\alpha]_D = -22.8$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

1.06 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.80 (s ancho, 3H, Me), 3.36 (dd, 1H,  $J = 6.8$ , 5.1 Hz, OCH), 3.46 (dd, 1H,  $J = 7.3$ , 3.2 Hz, OCHH), 3.72 (td, 1H,  $J = 6.8$ , 3.1 Hz, OCHH), 4.14 (m, 3H, OCHH+OCH), 7.32 (m, 6H, Ar), 7.72 (m, 4H, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

135.9 (Ar, 2C), 135.8 (Ar, 2C), 134.8, 133.3, 132.6, 130.0 (Ar, 2C), 127.8 (Ar, 2C), 127.7 (Ar, 2C), 119.4, 79.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 70.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.9 (OCH), 61.9 (OCH), 27.1 ( $^t\text{Bu}$ ), 26.8, 19.8 ( $\text{CH}_3$ ).

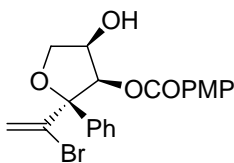
IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3429.

EM-IE (m/z)

461 ( $\text{M}^+$ , 23), 443 (100).

### Tetrahidrofurano (+)-178a



**Método C:** A partir de 50 mg (0.14 mmol) del  $\beta,\gamma$ -alenildiol (–)-**110b** se obtuvieron 33 mg (57%) del producto (+)-**178a**, conteniendo un 40% de su epímero, como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +5.9$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

3.77 (s, 1.2H, OMe), 3.87 (m, 0.4H, OCH), 3.89 (s, 1.8H, OMe), 4.07 (m, 2H, OCHH), 4.67 (dd, 0.6H,  $J = 12.4$ , 3.2 Hz, HOCH), 5.29 (m, 0.6H, OCH), 5.68 (d, 0.4H,  $J = 1.7$  Hz, =CHH), 5.80 (d, 0.6H,  $J = 1.9$  Hz, =CHH), 6.12 (d, 0.4H,  $J = 4.6$  Hz, OCH), 6.28 (d, 0.4H,  $J = 1.7$  Hz, =CHH), 6.59 (d, 0.6H,  $J = 2.0$  Hz, =CHH), 6.77 (d, 1.2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 6.98 (d, 1.2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.25 (d, 0.8H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.40 (m, 3H, Ar), 7.61 (m, 2H, Ar), 8.11 (d, 0.8H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

**$^{13}\text{C}$ -RMN**

( $\text{CDCl}_3$ )

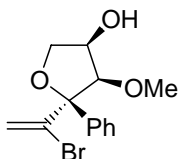
164.0 (CO, m), 163.9 (CO, M), 163.3 (m), 163.2 (M), 150.4 (M+m), 132.2 (M+m), 128.5 (m), 128.4 (Ar, 2C, M+m), 128.3 (Ar, 2C, M+m), 128.2 (M), 127.8 (A, 2C, M+m), 127.6 (Ar, 2C, M+m), 126.3 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ , M), 126.2 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ , m), 113.8 (Ar, 2C, m), 113.3 (Ar, 2C, M), 88.1 (M+m), 82.1 (OCH, M), 77.5 (OCH, m), 71.8 ( $\text{OCH}_2$ , m), 71.5 ( $\text{OCH}_2$ , M), 67.1 (OCH, m), 63.4 (OCH, M), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ , M), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ , m).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3435, 1718.

EM-IE (m/z)

420 ( $\text{M}^+ + 2$ , 98), 418 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Tetrahidrofurano (–)-178b**

*Método C:* A partir de 65 mg (0.30 mmol) del  $\beta,\gamma$ -alenildiól (+)-**110d** se obtuvieron 49 mg (55%) del producto (–)-**178b**, como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = -26.3$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	3.48 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, OH), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.85 (dd, 1H, $J = 9.5, 4.9$ Hz, OCHH), 3.99 (dd, 1H, $J = 9.5, 6.3$ Hz, OCHH), 4.30 (m, 2H, OCH+OCH), 5.70 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, =CHH), 6.26 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, =CHH), 7.37 (m, 3H, Ar), 7.52 (m, 2H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	150.7, 128.5, 128.3 (Ar, 2C), 128.1 (Ar), 126.3 (Ar, 2C), 118.7 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 85.8 (OCH), 77.2, 72.7 (OCH), 71.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 61.3 ( $\text{OCH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3432.
<b>EM-IE (m/z)</b>	301 ( $\text{M}^+ + 2$ , 98), 299 ( $\text{M}^+$ , 100).
<b>HRMS (ES)</b>	Calculado (%) para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$ [ $\text{M}$ ] $^+$ : 298.0205 Encontrado: 298.0212



## **CAPÍTULO VIII**

### **ESTUDIO DE NUEVOS PROCESOS TÁNDEM DE HETEROCICLACIÓN/ACOPLAMIENTO CRUZADO DE ALENOLES**



## VIII. ESTUDIO DE NUEVOS PROCESOS TÁNDEM DE HETEROCICLACIÓN/ACOPLAMIENTO CRUZADO DE ALENOLES

### VIII.1. ANTECEDENTES

Los procesos *tándem* en alenos merecen una mención aparte, ya que permiten la construcción de estructuras complejas en un único paso de reacción, ofreciendo un método eficaz y económico para preparar las moléculas deseadas.<sup>232</sup> El requisito necesario para que la reacción tenga lugar con éxito es que todas las reacciones involucradas en el proceso global sean compatibles entre sí.

En esta Capítulo nos centraremos en la formación de heterociclos oxigenados, concretamente dihidrofuranos y dihidropiranos altamente funcionalizados a partir de alenoles.

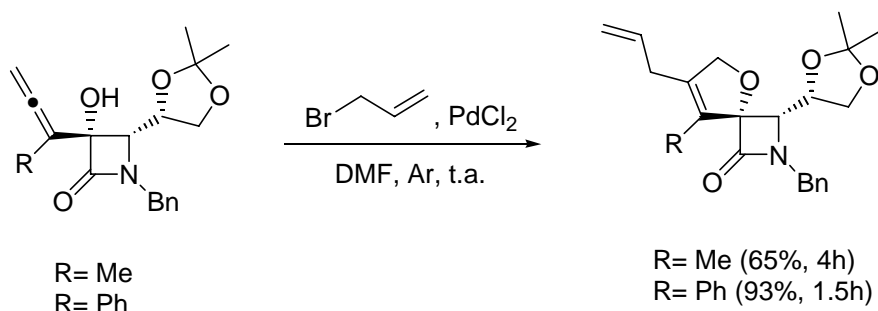
#### VIII.1.1. Procesos *tándem* en alenos que conducen a productos de interés biológico

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se han aplicado estas metodologías para la obtención de productos de interés biológico tales como dihidrofuranos espirocíclicos derivados de  $\beta$ -lactamas y de oxindoles. Los productos espirocíclicos  $\beta$ -lactámicos se obtuvieron cuando la reacción se llevó a cabo partiendo de los  $\alpha$ -alenoles en presencia de haluros orgánicos insaturados y catalizada por  $\text{PdCl}_2$  en DMF (Esquema VIII.1).<sup>233</sup>

---

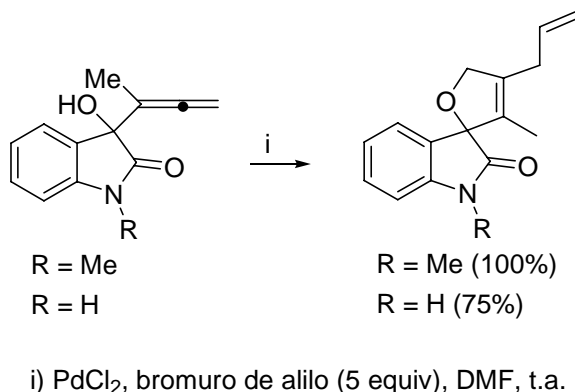
<sup>232</sup> Para algunas revisiones sobre procesos *tándem*, véanse: a) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131. b) Ho, T.-L. *Tandem Organic Reactions*; Wiley-Interscience, New York, 1992. c) Grigg, R.; Sridharan, V. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 576, 65. d) Tietze, L. F.; Haunert, F. *Stimulating Concepts in Chemistry*, Eds. Shibasaki, M.; Stoddart, J. F.; Haunert, F.; Vögtle, F. Wiley-VCH, Weinheim, 2000, p 3964.

<sup>233</sup> Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.; Rodríguez-Acebes, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 6429.



Esquema VIII.1

La síntesis de los dihidrofuranos espiránicos derivados de la isatina se llevó a cabo utilizando como materiales de partida los alenilcarbinolos correspondientes, a través de reacciones de acoplamiento-ciclación con haluros orgánicos catalizadas por Pd (Esquema VIII.2).<sup>234</sup>

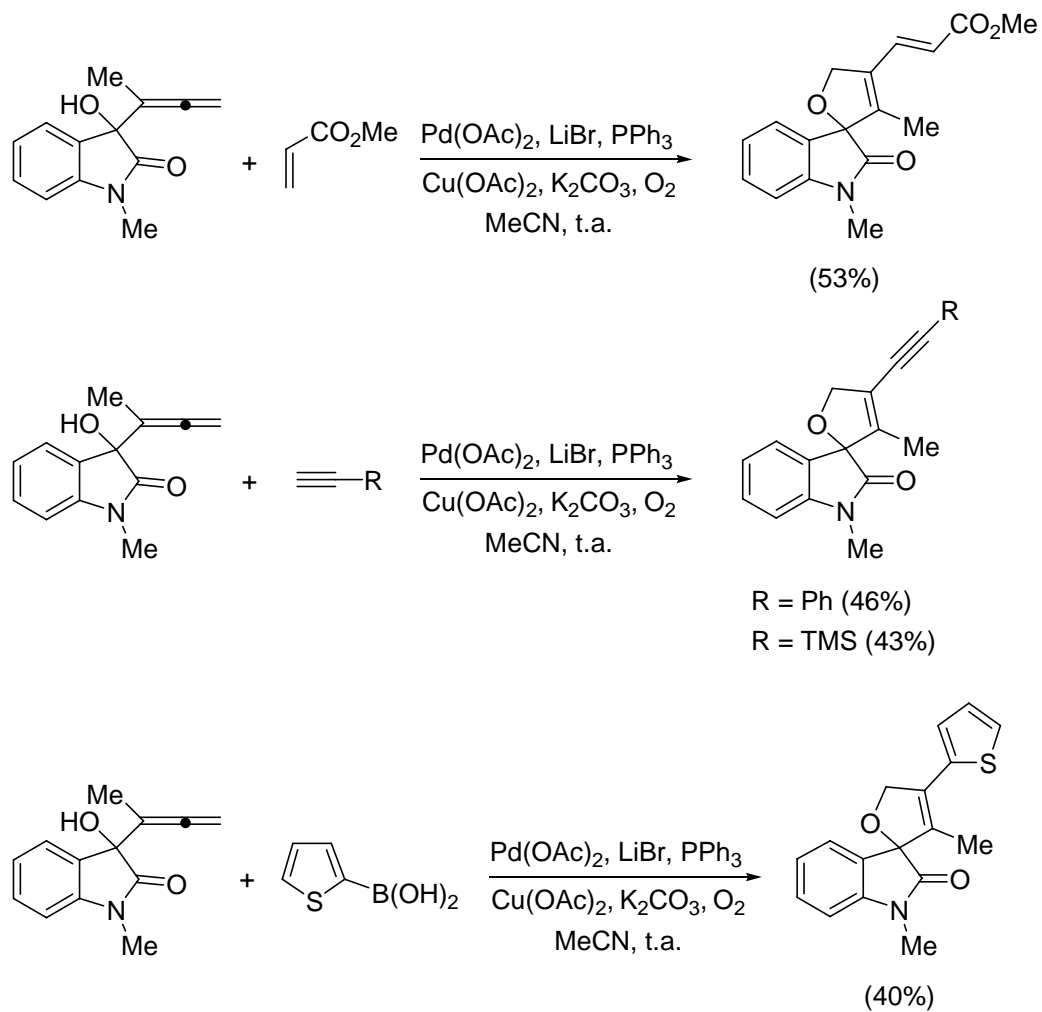


Esquema VIII.2

Mención aparte merece un nuevo proceso tándem de espirociclación de  $\alpha$ -alenoles—reacción de acoplamiento cruzado (Heck, Sonogashira y Suzuki), catalizado por un sistema bimetalico Pd–Cu, que proporcionó de forma totalmente regioselectiva lactamas espirocíclicas de interés en las que aparece como rasgo estructural común un dihidrofurano espirocíclico 2,3-disustituído (Esquemas VIII.3 y VIII.4).<sup>235</sup>

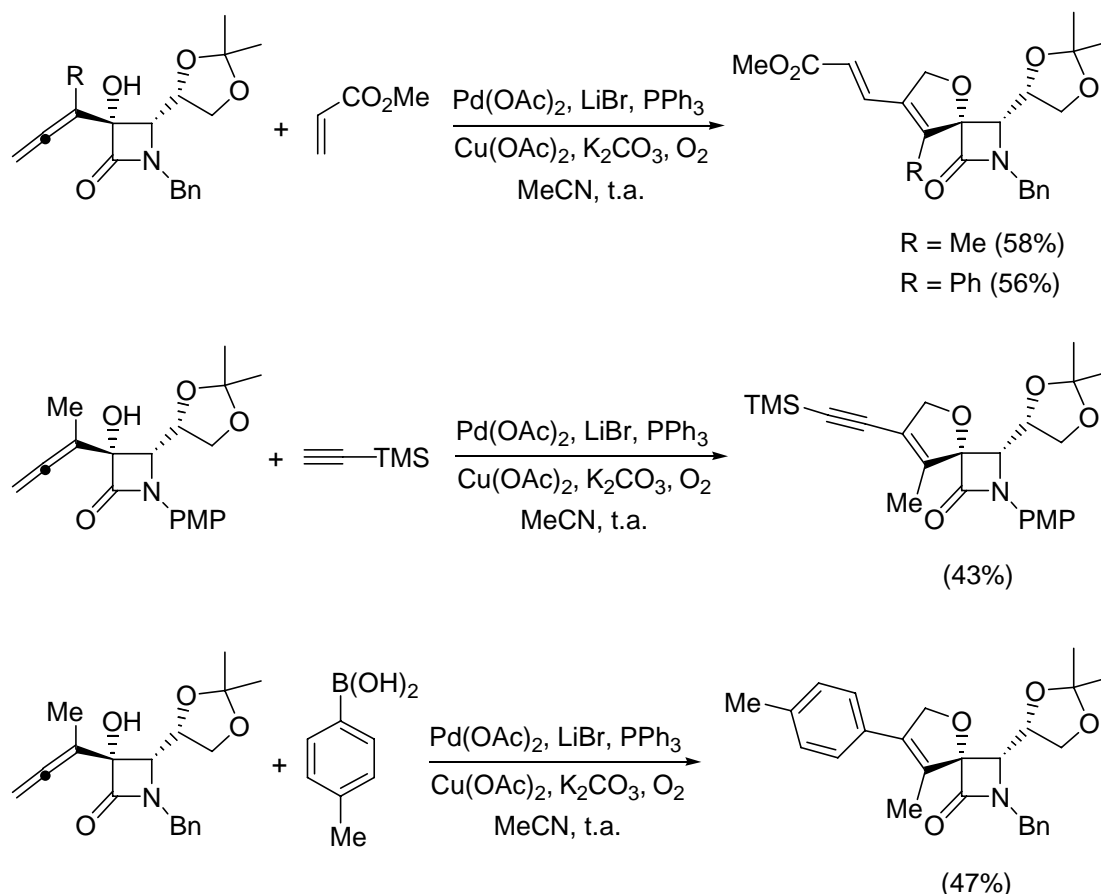
<sup>234</sup> Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2346.

<sup>235</sup> Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5708.



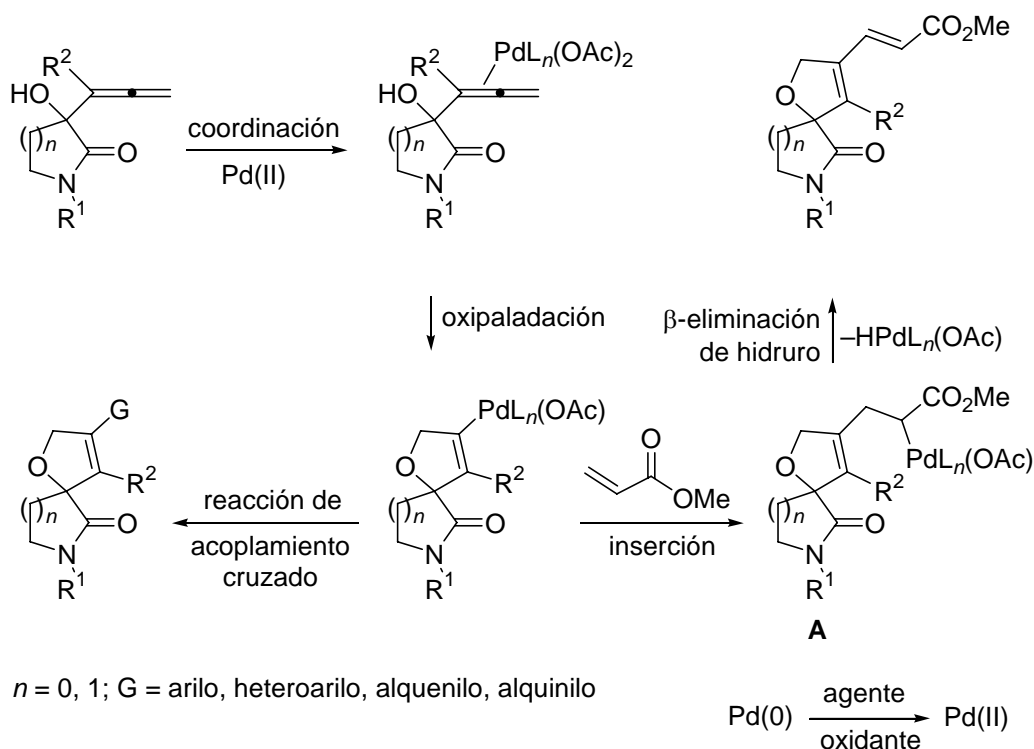
Esquema VIII.3





#### Esquema VIII.4

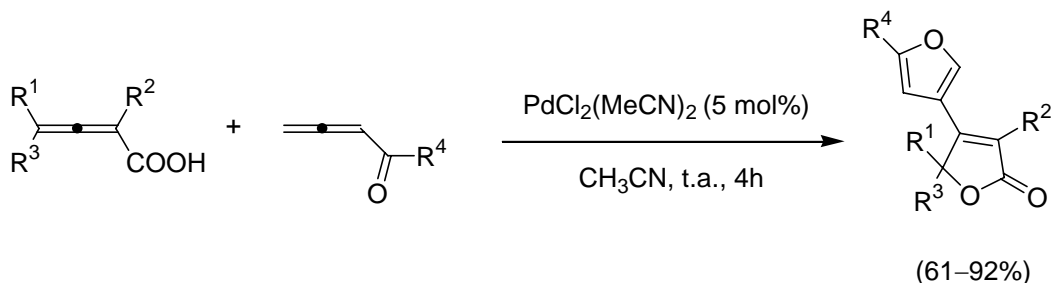
Para este proceso se propuso el mecanismo indicado en el Esquema VIII.5. El complejo de alenopaladio formado en primer lugar experimenta el ataque intramolecular del grupo hidroxilo (oxipaladación), dando lugar a la especie espirocíclica de vinilpaladio. Este intermedio de paladadihidrofurano espiránico es atrapado a continuación por el reactivo de acoplamiento proporcionando de este modo los productos espirocíclicos. En este Esquema se recoge también el ejemplo del acoplamiento del intermedio de paladadihidrofurano espiránico con acrilato de metilo. Como resultado se forma el intermedio **A**, que finalmente conduce a los espirociclos tras experimentar  $\beta$ -eliminación de hidruro. Es necesario que el  $\text{Pd}(0)$  se oxide nuevamente a  $\text{Pd}(\text{II})$  para que el ciclo catalítico continúe; ésta es la finalidad del acetato de cobre en el medio de reacción, ya que actúa como agente oxidante sin interferir en el curso de la reacción.



**Esquema VIII.5**

### VIII.1.2. Reacciones de acoplamiento aleno-aleno

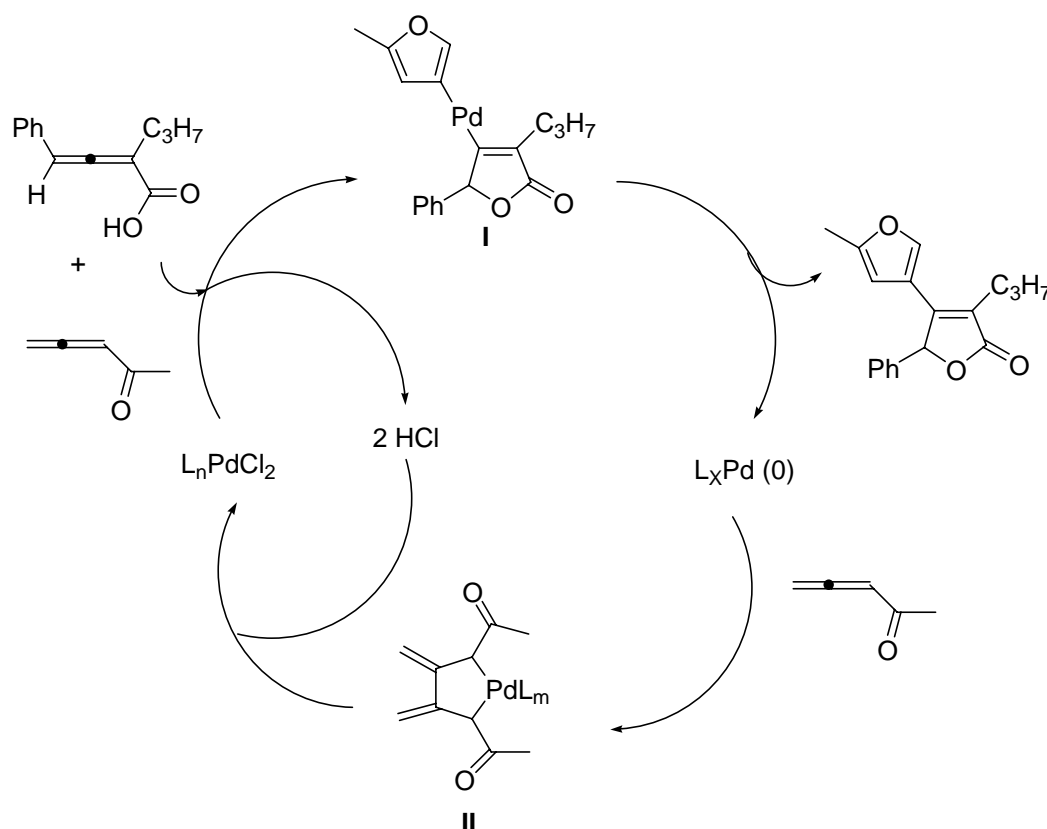
En la literatura son escasos los procesos que implican el acoplamiento cruzado de dos funcionalidades alénicas y que conducen a la formación de heterociclos funcionalizados. No fue hasta 2002 cuando Ma y col. publicaron el primer acoplamiento que implicaba dos funcionalidades alénicas distintas. Describieron así una reacción de ciclación oxidativa entre un ácido alenoico y una alenona catalizada por Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose la furano-furanona correspondiente (Esquema VIII.6).<sup>236</sup>



**Esquema VIII.6**

<sup>236</sup> a) Ma, S.; Yu, Z.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1775. b) Ma, S.; Yu, Z. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2078.

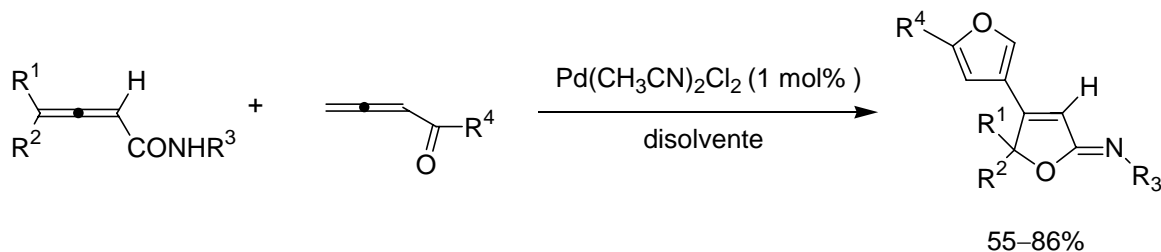
El mecanismo que propusieron para esta reacción fue el que se recoge en el Esquema VIII.7. En primer lugar, se forma el intermedio **I** a partir de la alenona y el ácido alenoico mediante una doble oxipaladación. Después de la eliminación reductora de **I**, el producto final se forma junto con especies de Pd(0). Entonces las especies de Pd(0) se ciclometalan con 2 equivalentes de alenona para dar el paladaciclo **II**, que se protona con el HCl generado “in situ” regenerándose las especies  $L_nPdCl_2$  que continúan el ciclo catalítico.



**Esquema VIII.7**

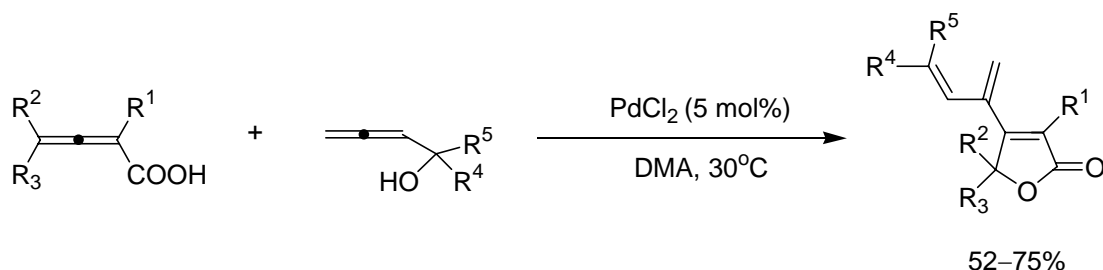
Posteriormente, Ma y col. extendieron esta metodología a alenamidas, que por reacción con las mismas alenonas anteriores, permitió obtener furanimidas, compuestos difíciles de obtener por otros métodos sintéticos (Esquema VIII.8).<sup>237</sup>

<sup>237</sup> Ma, S.; Gu, Z.; Yu, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6291.



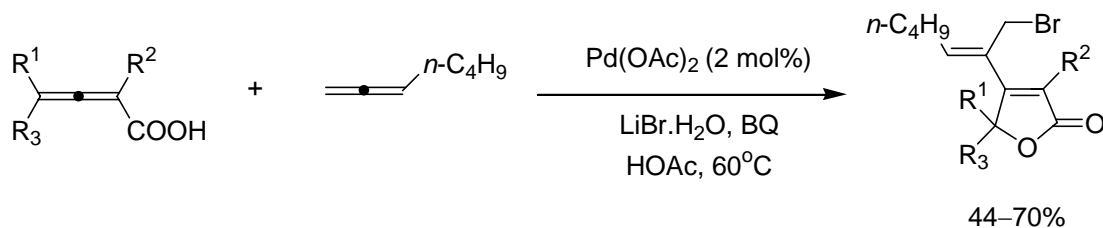
Esquema VIII.8

Asimismo, Ma y col. han descrito un nuevo proceso de acoplamiento entre un ácido alenoico y un alenol. Dicho proceso se lleva a cabo en condiciones catalíticas de  $PdCl_2$ , obteniéndose furanonas sustituidas (Esquema VIII.9).<sup>238</sup>



Esquema VIII.9

Muy recientemente, Ma y col. han desarrollado una reacción de ciclación de ácidos 2,3-alenoicos en presencia de alenos, de tal manera que se forma un anillo de lactona desde el ácido alenoico y el aleno se incorpora como sustituyente bromo-alílico (Esquema VIII.10).<sup>239</sup>

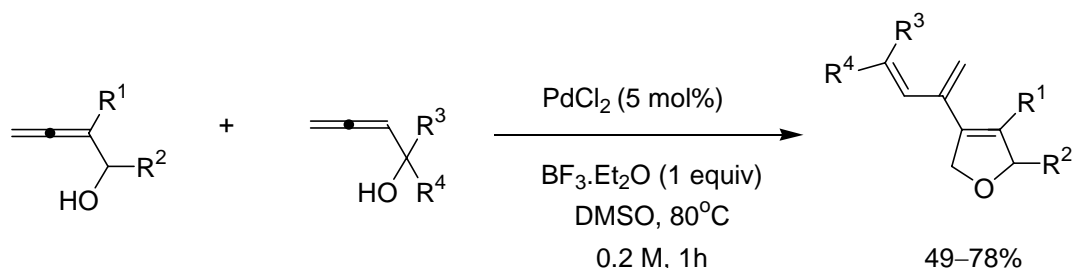


Esquema VIII.10

<sup>238</sup> Ma, S.; Gu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6182.

<sup>239</sup> Ma, S.; Gu, Z.; Wang, X.; Shu, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10948.

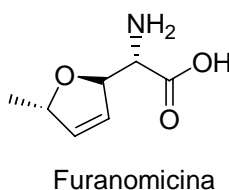
Con posterioridad a nuestro trabajo se ha descrito en la literatura un nuevo proceso de heterociclación/acoplamiento cruzado de dos alenoles diferentes catalizado por metales de transición.<sup>240</sup> En condiciones catalíticas diferentes a las descritas por nosotros obtienen derivados de 2,5-dihidrofuranos (Esquema VIII.11).



**Esquema VIII.11**

### VIII.1.3. Importancia de la subunidad estructural 2,5-dihidrofuránica

Los 2,5-dihidrofuranos representan un elemento estructural básico de una amplia variedad de productos naturales así como en compuestos biológicamente activos. Este heterociclo está presente en micotoxinas, antibióticos polietéreos, espirocetonas e incluso aminoácidos. En este sentido, por ejemplo, podemos destacar el caso de un aminoácido no común, denominado furanomicina (Figura VIII.1). En 1967, Katagiri y col. observaron que los metabolitos del hongo *Streptomyces threomyceticus* L-803 inhibían el crecimiento de Coliphage T2. El compuesto activo se aisló de la fermentación y se denominó furanomicina. Estudios posteriores indicaron que este inusual aminoácido impedía el crecimiento de distintos tipos de microorganismos tales como *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* y algunos tipos de *Salmonella*.<sup>241</sup>

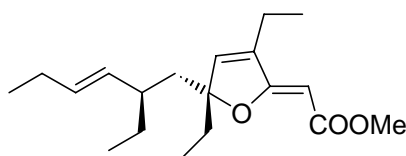


**Figura VIII.1**

<sup>240</sup> Ma, S.; Deng, Y.; Li, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4263.

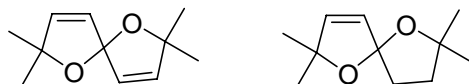
<sup>241</sup> a) Kazmaier, U.; Pähler, S.; Endermann, R.; Häbich, D.; Kroll, H.; Riedl, B. *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 3905. b) Chattopadhyay, S. K.; Sarkar, K.; Karmakar, S. *Synlett*, **2005**, *13*, 2083.

También con actividad biológica encontramos el  $(-)-(2Z,6R,8R,9E)$ -3,6-epoxi-4,6,8-trietil-2,4,9-dodecatrienoato de metilo (Figura VIII.2), que fue aislado del metabolito *Plakortis halichondrioides* en 1980, y su configuración absoluta se determinó en 1996 por degradación química. Este éster exhibe actividad citotóxica frente a un fibrosarcoma celular de un tipo de roedores.<sup>242</sup>



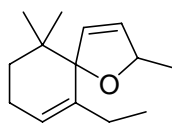
**Figura VIII.2**

Por otro lado, se ha encontrado que determinados 2,5-dihidrofuranos, en particular los de la Figura VIII.3, están presentes en productos naturales de especies como el lúpulo, y otros análogos espiránicos, se han encontrado en la especie *Santalina*.<sup>243</sup>



**Figura VIII.3**

Por otro lado, existen otros 2,5-dihidrofuranos que están presentes en otro tipo de productos. Un ejemplo es el Etaspirene<sup>®</sup> (Figura VIII.4), presente en la línea de fragancias femeninas “Pleasures” (E. Lauder, 1995).



**Figura VIII.4**

<sup>242</sup> a) Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O.; Rosa, M.D.; Ianaro, A. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 13831. b) Akiyama, M.; Isoda, Y.; Nishimoto, M.; Kobayashi, A.; Togawa, D.; Hirao, N.; Kuboki, A.; Ohira, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7483.

<sup>243</sup> Kilroy, T. G.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4929.

Además de ser una importante familia de compuestos oxigenados, también presentan un gran interés porque son unidades estructurales útiles en Síntesis Orgánica.

En vista de la importancia de estas estructuras 2,5-dihidrofuránicas, la construcción de moléculas que contengan este rasgo estructural representa un tema de gran interés y actualidad. El presente trabajo intenta contribuir al desarrollo de metodologías sintéticas novedosas para la preparación de este tipo de sistemas.

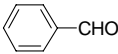
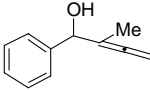
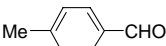
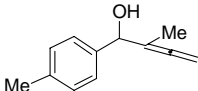
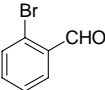
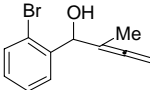
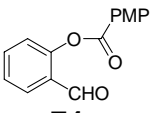
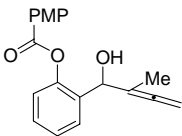
## VIII.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### VIII.2.1. Reacción de heterociclación entre un $\alpha$ -alenol y un $\alpha$ -alenol protegido

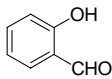
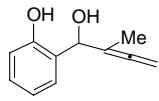
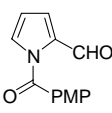
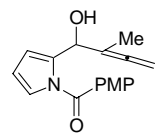
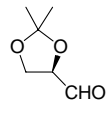
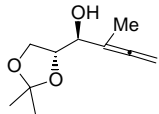
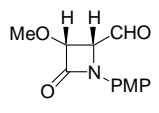
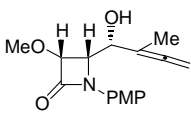
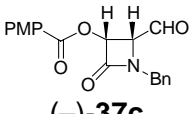
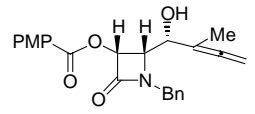
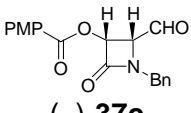
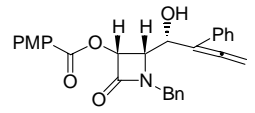
#### VIII.2.1.1. Preparación de los alcoholes $\alpha$ -alénicos secundarios

Nuestro primer objetivo fue llevar a cabo la reacción de alenilación en cada uno de los aldehídos precursores **37** y **74**. Tal y como se describió en el Capítulo V, utilizando condiciones de tipo Barbier, se hizo reaccionar el aldehído correspondiente con bromuros de propargilo sustituidos en la posición terminal del triple enlace con un resto alifático o aromático, utilizando indio como promotor metálico y una mezcla THF/ $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac., sat.) (1:5) como disolvente (Tabla VIII.1). De esta forma se prepararon los alenos **84**, **107** y **194** con total regio- y diastereoselectividad (en el caso de los aldehídos enantioméricamente puros) (Tabla VIII.1).

**Tabla VIII.1.** Síntesis de los  $\alpha$ -alenoles **84**, **107** y **194**

$\text{R}^1\text{-CHO} + \text{R}^2\text{-}\equiv\text{CH-CH}_2\text{Br} \xrightarrow[\text{THF/NH}_4\text{Cl (ac, sat) (1:5)}]{\text{In}} \text{R}^1\text{-CH(OH)-CH(R}^2\text{)-C}\equiv\text{CH}$		
Aldehído	$\alpha$ -Alenol	Rto (%)
 <b>74c</b>	 <b>(±)-194a</b>	99
 <b>74a</b>	 <b>(±)-194b</b>	66
 <b>74d</b>	 <b>(±)-194c</b>	97
 <b>74e</b>	 <b>(±)-194d</b>	77

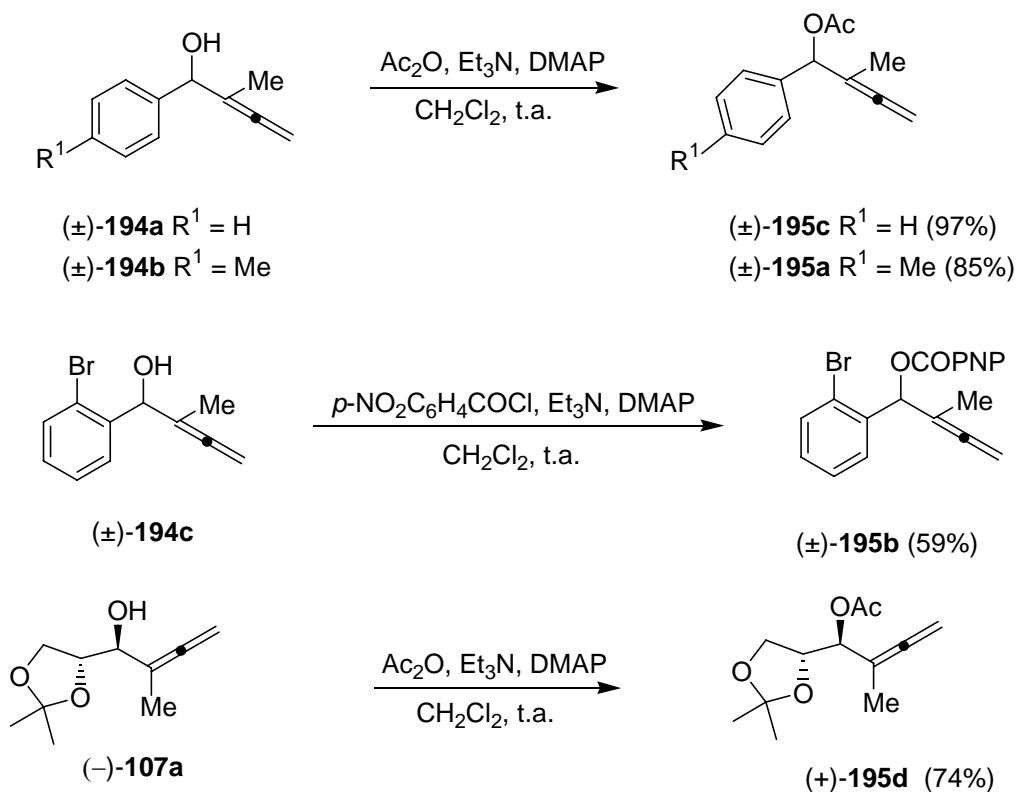


		96
<b>74f</b>	<b>(±)-194e</b>	
		58
<b>74g</b>	<b>(±)-194f</b>	
		67
<b>(-)-74b</b>	<b>(-)-107a</b>	
		70
<b>(+)-37a</b>	<b>(+)-84h</b>	
		68
<b>(-)-37c</b>	<b>(+)-84a</b>	
		74
<b>(-)-37c</b>	<b>(+)-84e</b>	

### VIII.2.1.2. Protección de los alcoholes $\alpha$ -alénicos

Algunos de los  $\alpha$ -alenoles obtenidos se transformaron en sus correspondientes acetatos o *p*-nitrobenzoatos, según se recoge en el Esquema VIII.12.<sup>244</sup>

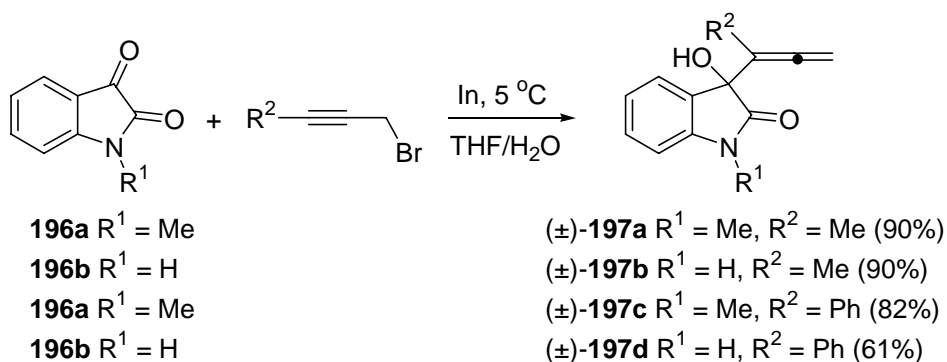
<sup>244</sup> La protección de  $\alpha$ -alenoles no es un proceso trivial. Por ejemplo, el intento de protección con cloruro de metanosulfonilo en condiciones básicas, genera mesiloxidienos por reagrupamiento sigmatrópico [3,3] del mesilato inicialmente obtenido. a) Véase referencia 5b.

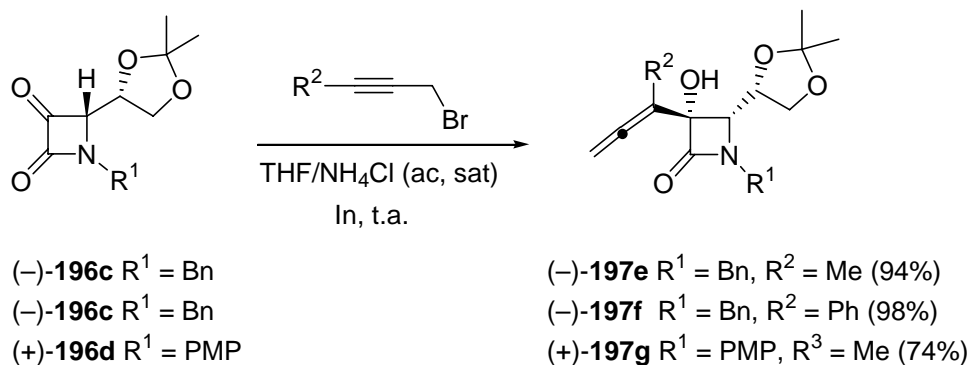


## Esquema VIII.12

VIII.2.1.3. Preparación de los alcoholes  $\alpha$ -alénicos terciarios

De forma análoga a la síntesis de los alcoholes  $\alpha$ -alénicos secundarios se sintetizaron los alcoholes  $\alpha$ -alénicos terciarios **197**, partiendo de las  $\alpha$ -oxolactamas **196a–d** (Esquema VIII.13).

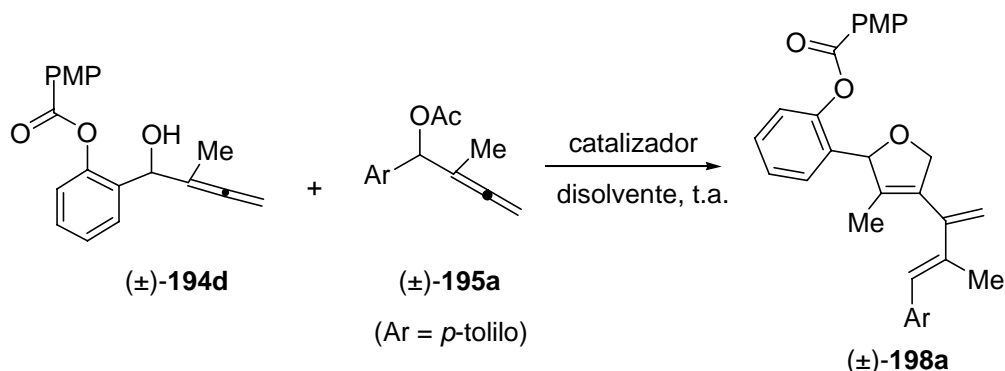




Esquema VIII.13

#### VIII.2.1.4. Reacción de heterociclación-acoplamiento cruzado entre un $\alpha$ -alenol y un $\alpha$ -alenol protegido

Para llevar a cabo el estudio inicial de esta reacción sin precedentes se escogieron dos  $\alpha$ -alenoles aromáticos, uno de ellos el  $\alpha$ -alenol **194d** y otro el  $\alpha$ -alenol **195a** protegido en forma de acetato (Esquema VIII.14). Inicialmente, se probaron diferentes condiciones experimentales hasta alcanzar las condiciones óptimas de reacción que nos condujeron al derivado de 2,5-dihidrofurano. La utilización de  $AuCl_3$  proporcionó una mezcla compleja de productos que no se pudieron identificar. Afortunadamente, los catalizadores de paladio, tanto el  $Pd(OAc)_2$  como el  $PdCl_2$ , en ausencia de oxidante, fueron efectivos para promover esta nueva secuencia de heterociclación-acoplamiento cruzado de alenoles en disolventes tales como el MeCN o DMF a temperatura ambiente (Tabla VIII.2).



Esquema VIII.14

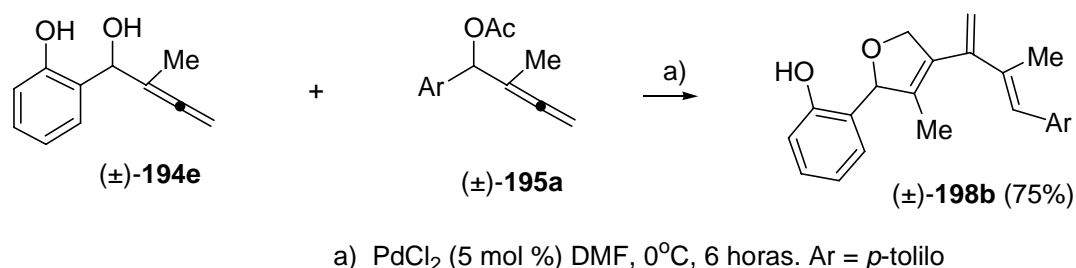
**Tabla VIII.2.** Condiciones de reacción ensayadas para el proceso de heterociclación-acoplamiento cruzado entre los compuestos **194d** y **195a**

catalizador <sup>a</sup>	disolvente	t (h)	Rto (%)
AuCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	b
Pd(OAc) <sub>2</sub>	DMF	24	10
Pd(OAc) <sub>2</sub>	MeCN	48	b
PdCl <sub>2</sub>	DMF	4	90
PdCl <sub>2</sub>	MeCN	9	55

<sup>a</sup> Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 5 mol % de catalizador. <sup>b</sup> Mezcla compleja de productos que no se pudieron identificar.

Se observó, por tanto, que utilizando PdCl<sub>2</sub> (5 mol%) en DMF, el  $\alpha$ -alenol ( $\pm$ )-**194d** condujo al cicloadducto ( $\pm$ )-**198a** deseado en su reacción con el alenol protegido ( $\pm$ )-**195a**. En el proceso no se detectaron productos de homodimerización. Además, la reacción dominó de ciclación fue totalmente regioselectiva, dando exclusivamente el oxaciclo de cinco miembros. En nuestro caso, el componente  $\alpha$ -alénico libre es el que sufre la heterociclación para dar lugar al 2,5-dihidrofurano, mientras que el alenol protegido se incorpora al átomo de carbono C4 del oxaciclo como una funcionalidad 3-metil-4-fenil-1-buta-1,3-diénica.

Para comprobar el alcance de dicha transformación, probamos la tolerancia a modificaciones estructurales tanto en el componente  $\alpha$ -alenol libre como en el protegido, en el proceso de heterociclación-acoplamiento cruzado catalizado por Pd. Adicionalmente, comprobamos que los  $\gamma$ -alenoles eran inactivos en estas condiciones de reacción. Asimismo, fue posible llevar a cabo el acoplamiento quimioselectivo entre el  $\alpha$ -alenol protegido ( $\pm$ )-**195a** y el compuesto ( $\pm$ )-**194e**, que exhibe en la misma molécula las dos funcionalidades, tanto un  $\alpha$ -alenol como un  $\gamma$ -alenol. No se obtuvo ninguno de los productos de acoplamiento del  $\gamma$ -alenol, obteniéndose exclusivamente, el producto ( $\pm$ )-**198b** por acoplamiento selectivo de la agrupación  $\alpha$ -alénica (Esquema VIII.15).

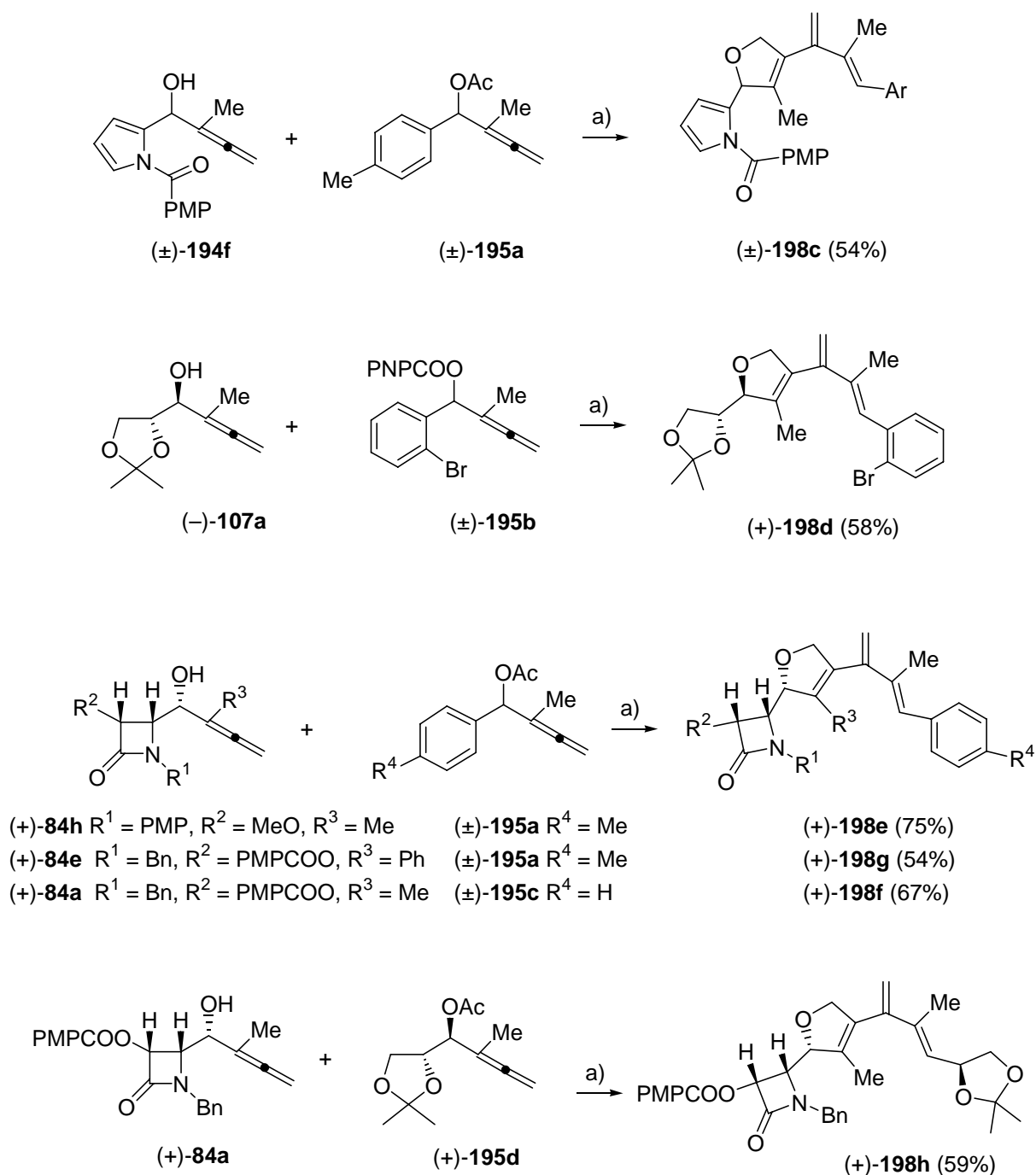


### Esquema VIII.15

A continuación decidimos extender esta metodología a derivados  $\alpha$ -alénicos heteroaromáticos (Esquema VIII.16). Afortunadamente obtuvimos el buta-1,3-dienil dihidrofurano ( $\pm$ )-**198c** con un rendimiento razonable. Dado el éxito de estos resultados, decidimos evaluar la tolerancia del proceso de acoplamiento-heterociclación frente a la presencia de estereocentros.

De esta forma, se ensayaron una serie de derivados  $\alpha$ -alénicos alifáticos enantiopuros **84a**, **84e**, **84h** y **107a** los cuales condujeron favorablemente a los dihidrofuranos funcionalizados ópticamente activos **198d–g** (Esquema VIII.16). Los resultados obtenidos indican que tanto la integridad estereoquímica del centro carbinólico del aleno, como la del resto de los estereocentros presentes se conserva a lo largo de la reacción.

Por otro lado, se ha comprobado que la presencia de un sustituyente fenilo en el  $\alpha$ -aleno ( $+$ )-**84e**, que supone un mayor impedimento estérico en el proceso de heterociclación-acoplamiento cruzado, genera el derivado dihidrofuránico ( $+$ )-**198g** si bien con un rendimiento ligeramente inferior a su análogo ( $+$ )-**84a** con un resto metilo (Esquema VIII.16). De igual forma, se logró el proceso de acoplamiento variando la naturaleza del  $\alpha$ -aleno protegido, usando para ello el acetato enantiopuro ( $+$ )-**195d**.



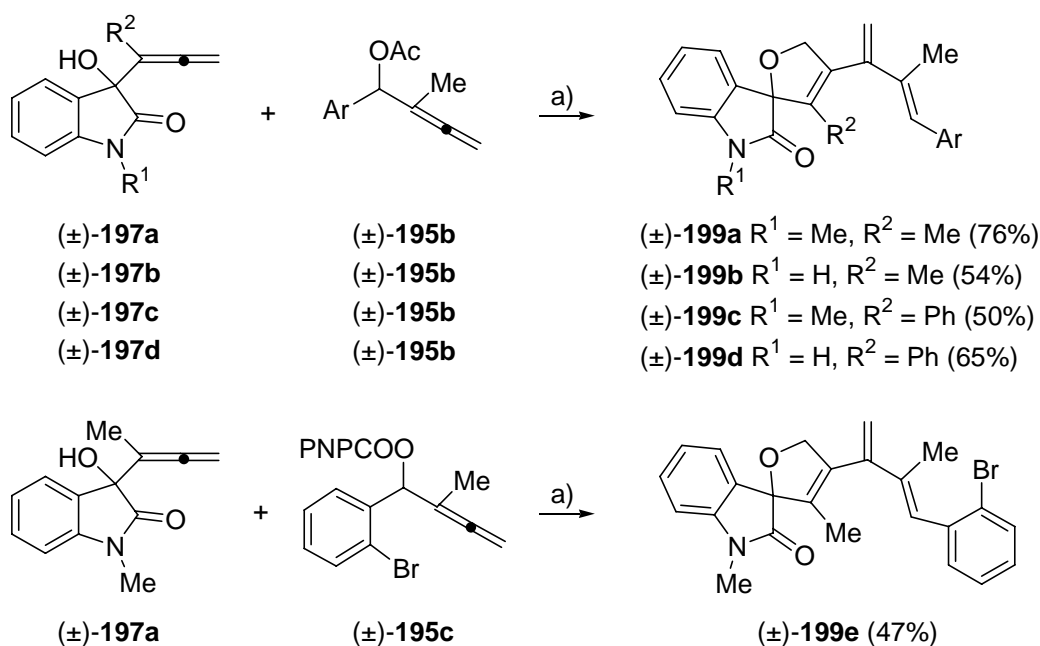
a)  $\text{PdCl}_2$  (5 mol %), DMF, t.a.; **198c**: 2.5 h; **198d**: 4 h; **198e**: 4h; **198f**: 4 h,  $0^\circ\text{C}$ ; **198g**: 4 h; **198h**: 5h.

### Esquema VIII.16

La extrapolación de este acoplamiento de alcoholes  $\alpha$ -alénicos secundarios a terciarios no es obvia, tal y como se comentó en los antecedentes generales, donde Krause y col. descubrieron que la velocidad de reacción así

como el rendimiento de las cicloisomerizaciones de  $\beta$ -hidroxialenoles disminuía al pasar de  $\beta$ -hidroxialenos secundarios a terciarios.<sup>245</sup>

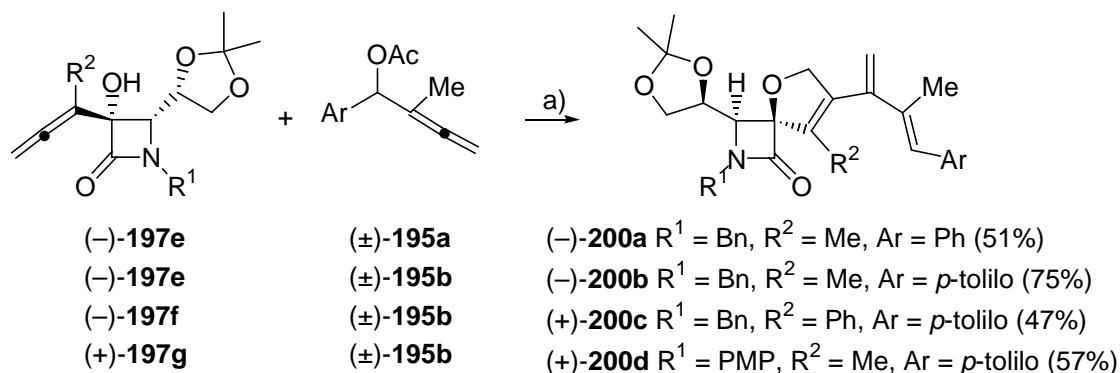
Teniendo esto presente decidimos ensayar sobre los alcoholes  $\alpha$ -alénicos terciarios **197** las condiciones óptimas de la secuencia de acoplamiento. Todos los sustratos reaccionaron eficazmente para dar los correspondientes espiroaductos **199** y **200** con buenos rendimientos (Esquemas VIII.17 y VIII.18). Estos resultados proporcionan un nuevo método para la síntesis de  $\beta$ -lactamas y oxindoles espirocíclicos, que son unidades estructurales presentes en productos biológicamente activos. Hay que destacar que el acoplamiento es quimioselectivo incluso con lactamas sin sustituir en el nitrógeno, teniendo lugar, asimismo, en presencia de sustituyentes voluminosos tales como el grupo fenilo del resto alénico.



a)  $\text{PdCl}_2$  (5 mol %), DMF, t.a., **199a**: 2 h; **199b**: 2 h; **199c**: 1.5 h; **199d**: 4.5 h; **199e**: 3.5 h.

### Esquema VIII.17

<sup>245</sup> Véase referencia 90.



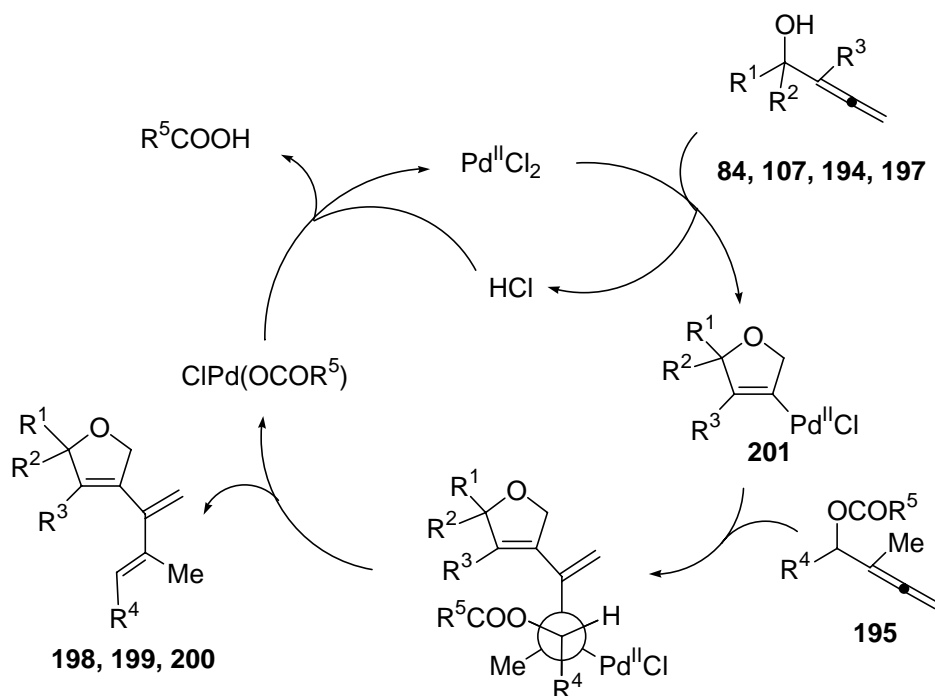
a) PdCl<sub>2</sub> (5 mol %), DMF, 0°C, **200a**: 3 h; **200b**: 4.5 h; **200c**: 24 h; **200d**: 4 h.

### Esquema VIII.18

Todos los productos se obtuvieron como únicos isómeros. La asignación de la configuración del nuevo sustituyente 1,3-diénico de los dihidrofuranos **198**, **199** y **200**, formados se llevó a cabo utilizando métodos de RMN. Para ello, se llevaron a cabo experimentos NOE selectivos que nos permitieron asignar la estereoquímica *E*, que es la disposición más estable para este tipo de sistemas diénicos.

La formación de los buta-1,3-dienil dihidrofuranos **198**, **199** y **200** se puede explicar a través de un nuevo proceso de heterociclación-acoplamiento cruzado entre  $\alpha$ -alenoles y  $\alpha$ -alenoles protegidos en forma de ésteres. Un posible ciclo catalítico para este proceso se recoge en el Esquema VIII.19. La oxipaladación intramolecular regiocontrolada mediada por Pd(II) del alenol libre **84**, **107**, **194** ó **197** generaría un intermedio paladadihidrofuránico **201**, que posteriormente evolucionaría a través de una reacción de acoplamiento cruzado con el alenol protegido **195**. El acoplamiento del intermedio vinil-Pd **201** con el alenol protegido **195** tiene lugar regioselectivamente en el carbono central del aleno de **195**. Finalmente, una *trans*- $\beta$ -desaciloxipaladación genera de forma altamente estereoselectiva los buta-1,3-dienildihidrofuranos **198**, **199** y **200** como isómeros *E* exclusivamente, regenerándose al mismo tiempo las especies de Pd(II).





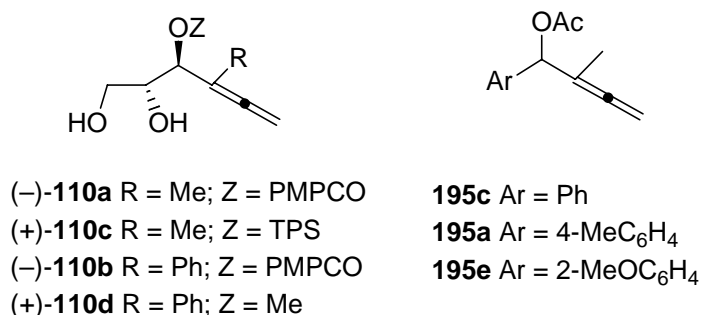
Esquema VIII.19

Finalmente, podemos concluir que se ha desarrollado un nuevo proceso de heterociclación/acoplamiento cruzado de dos  $\alpha$ -alenoles diferentes que permite obtener 2,5-dihidrofuranos 2,3,4-trifuncionalizados, compatible con una gran variedad de funcionalidades en cualquiera de las agrupaciones alenólicas. El proceso tandem ocurre con total regio- y estereoselectividad, manteniéndose, asimismo, la integridad estereoquímica cuando se utilizan sustratos ópticamente activos. La utilidad de esta nueva metodología se ha demostrado con la síntesis de  $\beta$ -lactamas y oxindoles espiránicos, ambas estructuras de relevancia biológica.

### VIII.2.2. Reacción entre un $\beta,\gamma$ -alenildioli y un $\alpha$ -alenol protegido

El anillo de pirano está presente en una gran variedad de productos naturales así como en compuestos de relevancia biológica.<sup>246</sup> La importancia de este tipo de sistemas unido a nuestro interés por los procesos de acoplamiento que implican dos funcionalidades alénicas diferentes es lo que nos ha llevado a estudiar en este Capítulo un nuevo proceso de heterociclación acoplamiento cruzado de  $\beta,\gamma$ -alenildioli y ésteres  $\alpha$ -alénicos que ha permitido la obtención de dihidropiranos diferentemente sustituidos.

Como  $\beta,\gamma$ -alenildioli precursores se han utilizado los compuestos **110a-d**, ya descritos anteriormente en el Capítulo VII, y como ésteres  $\alpha$ -alénicos algunos de los compuestos **195** que empleamos en el proceso de heterociclación acoplamiento entre un  $\alpha$ -alenol y un  $\alpha$ -alenol protegido descritos en el Capítulo VIII.2 (Figura VIII.5).



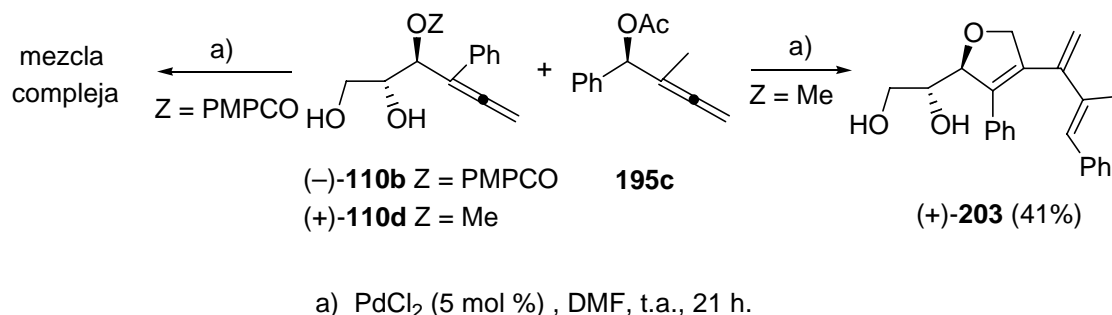
**Figura VIII.5**

Inicialmente, seleccionamos el  $\beta,\gamma$ -alenildioli **110a** para probar la reactividad de los dos sustituyentes hidroxilo en la secuencia de heterociclación acoplamiento cruzado. Con el fin de seleccionar las condiciones óptimas de reacción se ensayaron diferentes sales de paladio [PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] y disolventes (DMF, DMSO y acetonitrilo), encontrando que la combinación de PdCl<sub>2</sub> con DMF proporcionaba los mejores resultados. La reacción entre el diol **110a** y el acetato  $\alpha$ -alénico **195c** fue totalmente quimio- y

<sup>246</sup> a) Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045; b) Hepworth, J. D.; Heron, B. M. *Progress in Heterocyclic Chemistry, Chemistry* (Eds.: G. W. Gribble, J. A. Joule), Elsevier: Oxford, 2005, Vol. 17, pp 362–388.

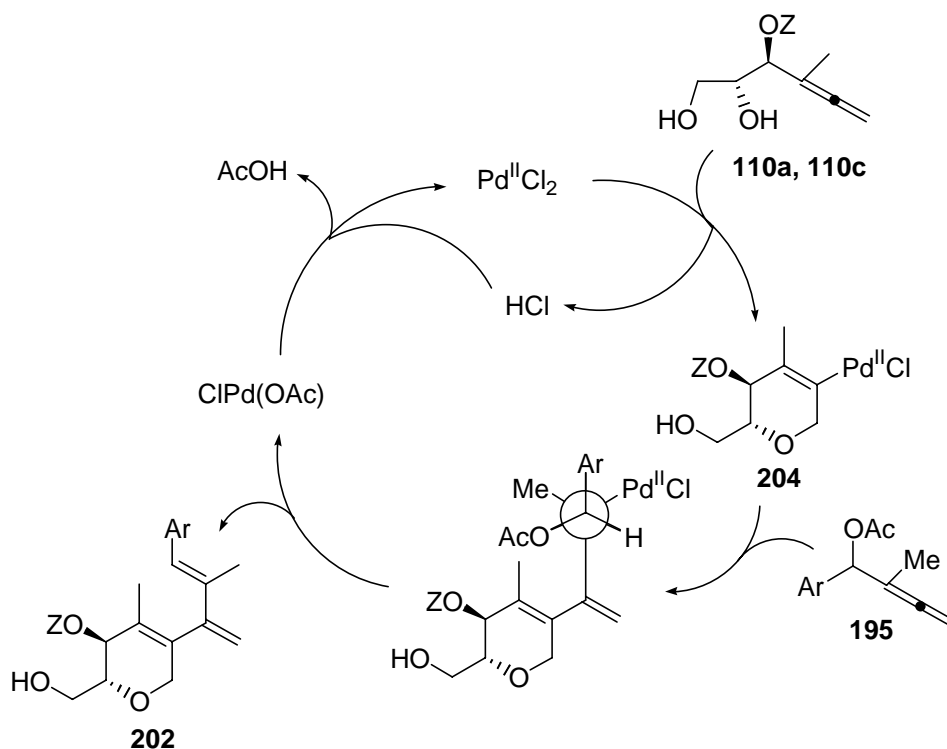


dihidrofurano **203**, como consecuencia de una ciclación 5-*endo* por ataque quimio- y regioespecífico del grupo  $\alpha$ -metoxi al carbono terminal del aleno seguido de acoplamiento con el acetoxialeno (Esquema VIII.21). La diferente reactividad entre los metil- y fenil-alenildioles podría justificarse por las diferencias estéricas del sustituyente del aleno.



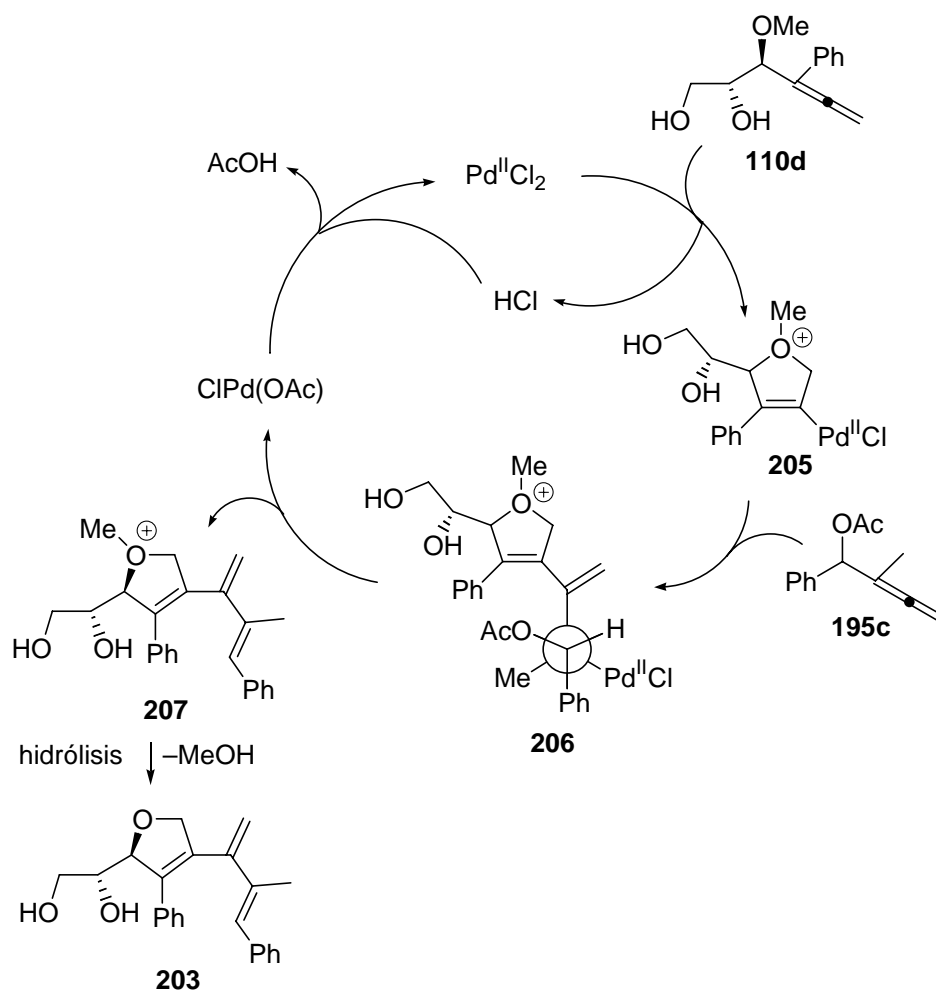
### Esquema VIII.21

Un posible mecanismo que permitiría explicar el proceso de heterociclación acoplamiento cruzado entre los  $\beta,\gamma$ -alenildioles **110** y los  $\alpha$ -alenoles protegidos **195** que conduce a la formación de los dihidropiranos **202** se recoge en el Esquema VIII.22. La oxipaladación quimio- y regiocontrolada catalizada por Pd(II) del componente  $\beta,\gamma$ -alenildiols **110** generaría el intermedio paladadihidropirano **204** que evolucionaría a través de una reacción de acoplamiento cruzado con el acetato  $\alpha$ -alénico **195**. El acoplamiento entre el intermedio de paladahidropirano **204** y el acetato  $\alpha$ -alénico tiene lugar regioselectivamente en el carbono central del aleno **195**. Finalmente, una *trans*- $\beta$ -desacetoxipaladación generaría, de manera altamente estereoselectiva, los butadienildihidropiranos **202** como isómeros *E* con regeneración simultánea del catalizador de Pd(II). Cabe señalar que la oxipaladación de los metil- $\beta,\gamma$ -alenildioles **110a** y **110c** para formar los intermedios **204** es totalmente quimioselectiva a favor del hidroxilo en posición  $\beta$ , sin que se observasen productos resultantes de la ciclación con los grupos oxigenados en posiciones  $\alpha$  o  $\gamma$ .



Esquema VIII.22

Un posible mecanismo que justificaría la formación de los dihidrofuranos **203** catalizada por  $\text{Pd}(\text{II})$  se muestra en el Esquema VIII.23. La oxipaladación intramolecular quimiocontrolada del éter  $\alpha$ -metoxialénico **110d** generaría el intermedio de paladadihidrofurano **205** que evolucionaría a través de un acoplamiento cruzado con el acetato  $\alpha$ -alénico para dar lugar a la especie **206**. Finalmente, una *trans*- $\beta$ -desacetoxipaladación seguida de pérdida de metanol a través del intermedio **207** generaría el dihidrofurano **203** y regeneraría al mismo tiempo el catalizador de  $\text{Pd}(\text{II})$ .



Esquema VIII.23

### VIII.2.3. Reacción entre un $\alpha$ -aleno y un acetato Baylis-Hillman

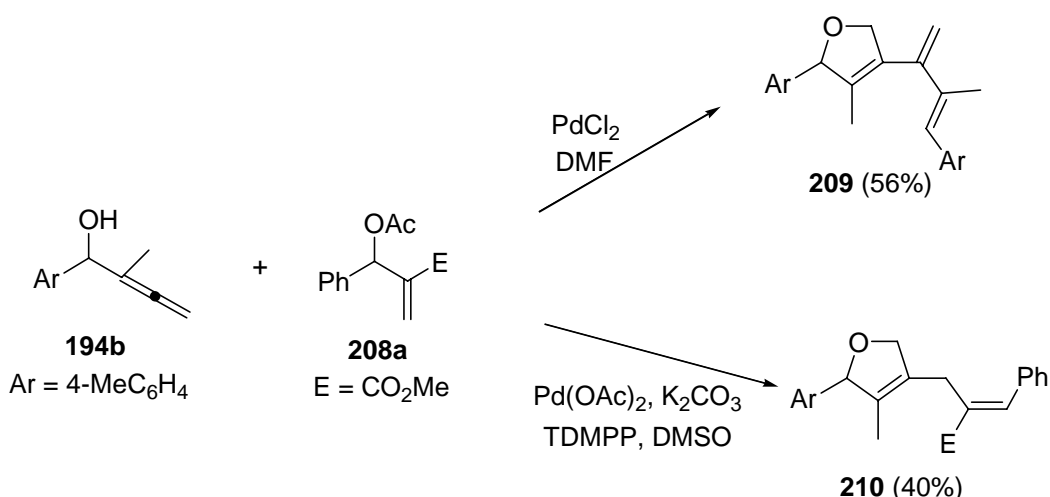
La reacción de Baylis–Hillman (BH) permite la creación de enlaces C–C proporcionando aductos altamente funcionalizados, y en particular sus derivados acetilados son intermediarios sintéticos versátiles.<sup>247</sup> En este Capítulo, se describen los primeros ejemplos de reacción entre un aleno y un aducto Baylis–Hillman, en concreto, un nuevo proceso de heterociclación–acoplamiento cruzado de  $\alpha$ -alenoles y acetatos BH.

Como precursores alénicos se han utilizado algunos de los  $\alpha$ -alenoles secundarios y terciarios **194** y **197** descritos en el Capítulo VIII.2.1. en el proceso de heterociclación–acoplamiento cruzado entre un  $\alpha$ -aleno y un  $\alpha$ -aleno protegido. Los acetatos BH **208** utilizados son compuestos fácilmente asequibles y muy utilizados en la literatura.

Para llevar a cabo un estudio inicial del proceso de heterociclación–acoplamiento cruzado de  $\alpha$ -alenoles y acetatos BH se seleccionaron el  $\alpha$ -aleno **194b** y el acetato BH **208a**. Se ensayaron diferentes catalizadores [ $\text{PdCl}_2$ , [ $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ ] y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ], disolventes (DMF, DMSO y acetonitrilo) y aditivos (carbonatos alcalinos y fosfinas). Desafortunadamente, la reacción catalizada por  $\text{PdCl}_2$  en DMF entre el  $\alpha$ -aleno **194b** y el acetato BH **208a** condujo al homodímero **209**, resultado de una oxidación del aleno seguida de acoplamiento con otra molécula de aleno en lugar de sufrir acoplamiento con el aducto BH (Esquema VIII.24). Sin embargo, cuando se utilizó  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  como catalizador junto con la combinación de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y tris(2,6-dimetoxifenil)fosfina (TDMPP) en DMSO se observó el acoplamiento deseado. En estas condiciones óptimas, la reacción entre el  $\alpha$ -aleno **194b** y el acetato BH **208a** condujo selectivamente al (2,5-dihidrofuran-3-il) acrilato de metilo **210** con rendimiento moderado (Esquema VIII.24).

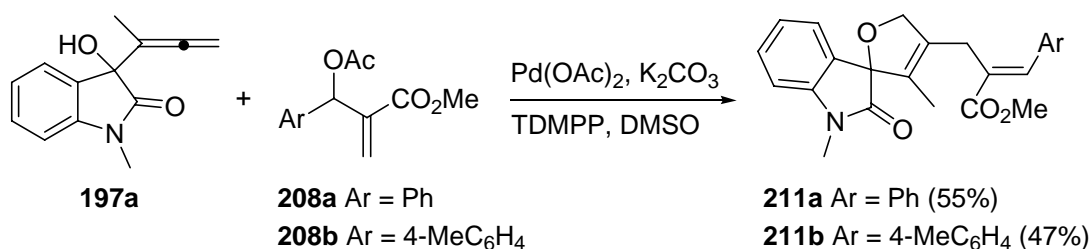
---

<sup>247</sup> a) Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 451. b) Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Reddy, R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1581. c) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811.



## Esquema VIII.24

En vista de este resultado, decidimos extender este proceso a alcoholes  $\alpha$ -alénicos terciarios con el fin de obtener espirociclos altamente funcionalizados, moléculas atractivas para los químicos orgánicos debido a sus estructuras atípicas.<sup>248</sup> Afortunadamente cuando llevamos a cabo la reacción entre el alenol **197a** y los acetatos BH **208a** y **208b** obtuvimos las espiroindolinonas **211a** y **211b** como únicos productos y buenos rendimientos (Esquema VIII.25). Actualmente se sigue trabajando para extender el alcance de este acoplamiento.



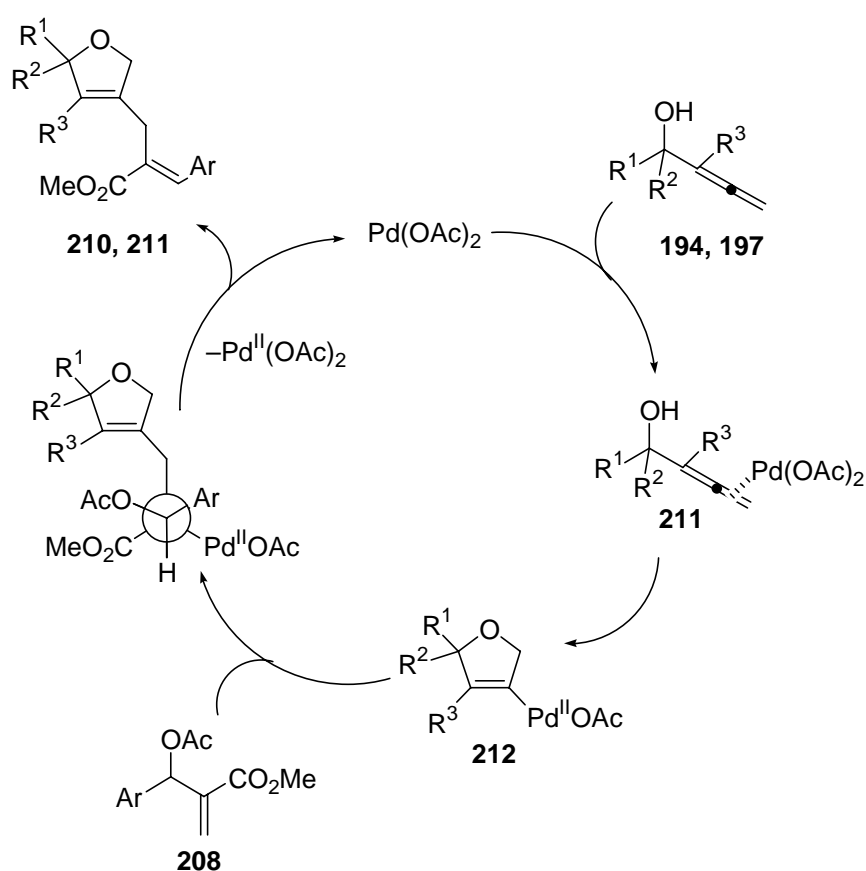
## Esquema VIII.25

El ciclo catalítico propuesto para justificar la formación de los productos **210** y **211** a través de una heterociclación acoplamiento cruzado de  $\alpha$ -alenoles y

<sup>248</sup> a) Sannigrahi, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9007. b) Heathcock, C. H.; Graham, S. L.; Pirrung, M. C.; Plavac, F.; White, C. T. *Spirocyclic Systems. The Total Synthesis of Natural Products*; ApSimon, J., Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1983; Vol. 5, pp 264–313.



aductos BH aparece en el Esquema VIII.26. La coordinación inicial del paladio al sustituyente 1,2-diénico del  $\alpha$ -alenol **194** ó **197** daría lugar al complejo alenopaladio **211**, que sufriría una oxipaladación intramolecular regiocontrolada generando el intermedio de paladadihidrofurano **212**, que evolucionaría por acoplamiento con los acetatos BH **208**. Este acoplamiento tendría lugar regioselectivamente sobre el átomo de carbono metilénico del compuesto **208** más alejado del grupo acetato. Finalmente una *trans*- $\beta$ -desacetoxipaladación generaría de manera altamente selectiva los (2,5-dihidrofuran-3-il) acrilatos de metilo **210** y **211** como únicos isómeros *E* con regeneración del catalizador de Pd(II).



Esquema VIII.26

En este apartado se ha desarrollado un proceso novedoso de heterociclación/acoplamiento cruzado entre  $\alpha$ -alenoles y acetatos BH para dar (2,5-dihidrofuran-3-il) acrilatos de metilo con buenos rendimientos.

### VIII.3. PARTE EXPERIMENTAL

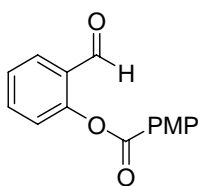
#### VIII.3.1. Preparación de los aldehídos de partida

Sobre una disolución del correspondiente fenol ó pirrol (1.0 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (3.0 mmol), dimetilaminopiridina (0.05 mmol) y finalmente cloruro de *p*-anisoílo (1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argon durante 2 horas. La fase orgánica se lavó varias veces con agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

---

#### Aldehído 74e

---



A partir de 500 mg (4.1 mmol) de salicilaldehído se obtuvieron 1.05 g (100%) del producto **74e** como un aceite incoloro por cromatografía flash (hexanos/AcOEt 2:1).

<sup>1</sup>H-RMN  
(CDCl<sub>3</sub>)

3.85 (s, 3H, OMe), 6.98 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar), 7.29 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.37 (td, 1H, *J* = 0.5, 7.8 Hz, Ar), 7.63 (tt, 1H, *J* = 1.7, 7.8 Hz, Ar), 7.92 (dt, 1H, *J* = 1.5, 7.6 Hz, Ar), 8.16 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz, Ar), 10.2 (s, 1H, CHO).

<sup>13</sup>C-RMN  
(CDCl<sub>3</sub>)

188.3 (CHO), 164.5, 164.1 (CO), 152.4, 135.1(Ar), 132.3 (Ar, 2C), 129.6 (Ar), 128.3, 126.1 (Ar), 123.5 (Ar), 120.7, 113.9 (Ar, 2C), 55.4 (CH<sub>3</sub>).

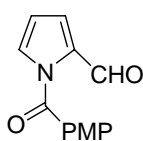
IR (CHCl<sub>3</sub>)

1690 (CO).

---

#### Aldehído 74g

---



A partir de 150 mg (1.58 mmol) del 2-pirrolilcarbaldehído se obtuvieron 224 mg (62%) del producto **74g** como un aceite amarillo por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 7:1).

<sup>1</sup>H-RMN  
(CDCl<sub>3</sub>)

3.90 (s, 3H, OMe), 6.37 (td, 1H, *J* = 2.9, 0.5 Hz, pirrol), 6.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar), 7.26 (m, 2H, pirrol), 7.78 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar), 9.94 (s, 1H, CHO).

<sup>13</sup>C-RMN  
(CDCl<sub>3</sub>)

180.7 (CHO), 164.2 (CO), 135.2, 132.8 (Ar, 2C), 132.6, 129.2 (CH pirrol), 122.4 (CH pirrol), 114.2 (Ar, 2C), 111.7 (CH pirrol), 55.6 (OCH<sub>3</sub>).

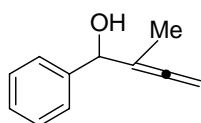
IR (CHCl<sub>3</sub>)

1694 (CO).

### VIII.3.2. Síntesis de los alcoholes $\alpha$ -alénicos

Sobre una disolución del correspondiente aldehído **194** (1.0 mmol) en THF/NH<sub>4</sub>Cl (ac., sat.) (1:5, 5 ml) se añadieron sucesivamente bromo-2-butino o 1-bromo-3-fenil-2-propino (3 mmol) e indio (6 equiv) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente hasta que desapareció el material de partida (c.c.f.). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando el eluyente adecuado en cada caso.

#### Alcohol $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-**194a**



A partir de 200 mg (1.88 mmol) del aldehído **74c** se obtuvieron 299 mg (99%) del producto ( $\pm$ )-**194a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

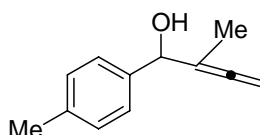
**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 1.59 (t, 3H,  $J$  = 3.2 Hz, Me), 3.18 (s ancho, 1H, OH), 4.88 (m, 2H, CCHH), 5.12 (t, 1H,  $J$  = 2.3 Hz, CHOH), 7.31 (m, 5H, Ph).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 204.7 (C=C=CH<sub>2</sub>), 141.7, 128.3 (Ar, 2C), 127.8 (Ar), 126.5 (Ar, 2C), 102.5, 77.8 (CH<sub>2</sub>), 74.6 (OCH), 14.5 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 3419 (OH), 2980, 1935.

**EM-IE (m/z)** 161 (M<sup>+</sup> + 1, 7), 160 (M<sup>+</sup>, 100).

#### Alcohol $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-**194b**

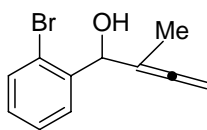


A partir de 300 mg (2.50 mmol) del aldehído **74a** se obtuvieron 287 mg (66%) del producto ( $\pm$ )-**194b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 18:1).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 1.60 (t, 3H,  $J$  = 3.2 Hz, Me), 2.05 (s ancho, 1H, OH), 2.38 (s, 3H, Me), 4.92 (m, 2H, C=CHH), 5.08 (s ancho, 1H, CHOH), 7.18 (d, 2H,  $J$  = 7.8 Hz, Ar), 7.29 (d, 2H,  $J$  = 8.1 Hz, Ar).

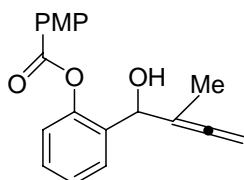
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>) 207.1 (C=C=CH<sub>2</sub>), 138.8, 130.2, 129.0 (Ar, 2C), 126.5 (Ar, 2C), 102.7, 77.8 (CH<sub>2</sub>), 74.4 (OCH), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 3415 (OH), 2982, 1937.

**Alcohol  $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-194c**

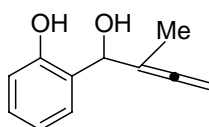
A partir de 100 mg (0.54 mmol) del aldehído **74d** se obtuvieron 125 mg (97%) del producto ( $\pm$ )-**194c** como un aceite amarillo pálido después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 10:1).

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.65 (dt, 3H, $J = 3.2, 0.5$ Hz, Me), 2.33 (s ancho, 1H, OH), 4.85 (m, 2H, $\text{C=CHH}$ ), 5.50 (m, 1H, $\text{CHOH}$ ), 7.15 (dt, 1H, $J = 7.3, 2.0$ Hz, Ar), 7.34 (dt, 1H, $J = 7.3, 1.7$ Hz, Ar), 7.53 (m, 2H, Ar).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	205.7 ( $\text{C=C=CH}_2$ ), 140.9, 132.9 (Ar), 129.2 (Ar), 128.5 (Ar), 127.6 (Ar), 123.2, 101.7, 78.0 ( $\text{CH}_2$ ), 73.6 (CH), 15.1 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3420 (OH), 2982, 1934.
<b>EM-IE (m/z)</b>	240 ( $\text{M}^+ + 2, 98$ ), 238 ( $\text{M}^+, 100$ ).

**Alcohol  $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-194d**

A partir de 250 mg (0.97 mmol) del aldehído **74e** se obtuvieron 233 mg (77%) del producto ( $\pm$ )-**194d** como un aceite amarillo pálido después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 2:1).

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.56 (dt, 3H, $J = 2.7, 0.5$ Hz, Me), 2.6 (s ancho, 1H, OH), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.58 (m, 2H, $\text{C=CHH}$ ), 5.33 (t, 1H, $J = 2.6$ Hz, $\text{CHOH}$ ), 7.00 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.16 (dd, 1H, $J = 7.6, 1.7$ Hz, Ar), 7.33 (m, 2H, Ar), 7.58 (dd, 1H, $J = 7.2, 2.3$ Hz, Ar), 8.16 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	205.1 ( $\text{C=C=CH}_2$ ), 164.8, 163.9 (CO), 148.5, 133.6, 132.3 (Ar, 2C), 128.7 (Ar), 128.1 (Ar), 126.0 (Ar), 122.8 (Ar), 121.5, 113.9 (Ar), 113.8 (Ar), 101.4, 77.6 ( $\text{CH}_2$ ), 69.9 (OCH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 14.6 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3424 (OH), 2980, 1938, 1735.

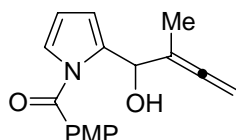
**Alcohol  $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-194e**

A partir de 50 mg (0.41 mmol) del aldehído **74f** se obtuvieron 69 mg (96%) del producto ( $\pm$ )-**194e** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.66 (dt, 3H, $J = 3.2, 0.5$ Hz, Me), 3.22 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, OH), 4.90 (dt, 2H, $J = 5.9, 3.2$ Hz, $\text{C=CHH}$ ), 5.29 (dd, 1H, $J = 5.1, 2.7$ Hz, OCH), 6.83 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.2$ Hz, Ar), 6.89 (d, 1H, $J = 0.5$ Hz, Ar), 7.02 (m, 1H, Ar), 7.20 (ddd, 1H, $J = 8.3, 7.1, 1.8$ Hz, Ar), 7.89 (s, 1H, OH).
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> ( $\text{CDCl}_3$ )	204.6 ( $\text{C=C=CH}_2$ ), 155.7, 129.2 (Ar), 128.1 (Ar), 124.2, 119.7 (Ar), 117.1 (Ar), 101.3, 77.8 ( $\text{CH}_2$ ), 75.8 (OCH), 14.6 ( $\text{CH}_3$ ).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3432 (OH), 2990, 1942.  
 EM-IE (m/z) 177 (M<sup>+</sup> + 1, 8), 176 (M<sup>+</sup>, 100).

### Alcohol α-alénico (±)-194f



A partir de 220 mg (0.96 mmol) de aldehído **74g** se obtuvieron 143 mg (58%) del producto (±)-**194f** como un aceite amarillo pálido después de purificación por cromatografía flash (diclorometano/acetato de etilo 40:1).

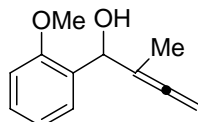
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) 1.79 (td, 3H, *J* = 3.2, 0.7 Hz, Me), 2.81 (m, 1H, OH), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.63 (m, 2H, C=CHH), 5.26 (m, 1H, CHOH), 6.17 (t, 1H, *J* = 3.3 Hz, Ar), 6.40 (cd, 1H, *J* = 1.7, 0.5 Hz, Ar), 6.88 (c, 1H, *J* = 1.6 Hz, Ar), 6.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar), 7.76 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) 209.5 (C=C=CH<sub>2</sub>), 167.2, 163.5 (CO), 133.6 (Ar), 132.6 (Ar, 2C), 127.0, 125.2 (Ar), 118.9, 113.8 (Ar, 2C), 110.5 (Ar), 107.8, 76.9 (CH<sub>2</sub>), 68.5 (OCH), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3428 (OH), 2988, 1938, 1732.

EM-ES (m/z) 284 (M<sup>+</sup> + 1, 100), 283 (M<sup>+</sup>, 8).

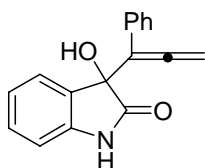
### Alcohol α-alénico (±)-194g



A partir de 500 mg (3.67 mmol) del aldehído **74h** se obtuvieron 391 mg (67%) del producto (±)-**194g** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) 1.65 (dt, 3H, *J* = 3.2, 0.7 Hz, Me), 2.92 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, OH), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.83 (m, 2H, =CHH), 5.31 (m, 1H, OCH), 6.91 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.0 Hz, Ar), 6.98 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.1 Hz, Ar), 7.28 (m, 2H, Ar).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) 205.0 (C=C=CH<sub>2</sub>), 157.2, 128.7, 128.5 (Ar), 127.9 (Ar), 120.6 (Ar), 110.8 (Ar), 102.2, 77.2 (C=CH<sub>2</sub>), 70.8 (OCH), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>).

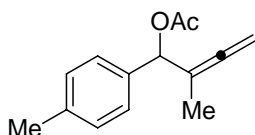
**Alcohol  $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-197d**

A partir de 100mg (0.68 mmol) de la 2,3-indolindiona **196b** se obtuvieron 109 mg (61%) del producto ( $\pm$ )-**197d** como un aceite después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:2).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	5.32 (s, 2H, =CHH), 6.84 (dt, 1H, $J = 7.8, 1.0$ Hz, Ar), 6.91 (m, 1H, Ar), 7.04 (td, 1H, $J = 7.6, 1.0$ Hz, Ar), 7.25 (m, 6H, Ar), 7.87 (s ancho, 1H, NH).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	209.2 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 175.1 (CO), 154.2, 142.9, 135.1, 132.3, 130.4 (Ar), 129.3 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 127.9 (Ar), 125.8 (Ar), 122.8 (Ar), 110.7, 110.6 (Ar), 80.2 (CH <sub>2</sub> ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	3425, 3295, 1951, 1714.
<b>EM-IE(m/z)</b>	264 ( $\text{M}^+ + 1$ , 9), 263 ( $\text{M}^+$ , 100).

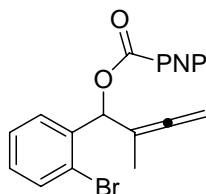
**VIII.3.3. Síntesis de los alcoholes  $\alpha$ -alénicos protegidos**

Sobre una disolución del correspondiente alcohol  $\alpha$ -alénico **195** (0.39 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (0.94 mmol) y anhídrido acético (0.47 mmol) ó cloruro de *p*-nitrobenzoílo (0.47 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que desapareció el material de partida (c.c.f.). La fase orgánica se lavó varias veces con agua y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

**Acetato  $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-195a**

A partir de 280 mg (1.60 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-**194b** se obtuvieron 297 mg (85%) del producto ( $\pm$ )-**195a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	1.62 (t, 3H, $J = 3.1$ Hz, Me), 2.12 (s, 3H, COMe), 2.36 (s, 3H, Me-Ar), 4.81 (q, 2H, $J = 2.9$ Hz, C=CHH), 6.14 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, CHOH), 7.17 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, Ar), 7.28 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	206.2 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 169.9 (CO), 137.9, 135.3, 128.9 (Ar, 2C), 127.0 (Ar, 2C), 127.0 (Ar, 2C), 99.1, 76.6 (CH <sub>2</sub> ), 75.8 (OCH), 21.1 (CH <sub>3</sub> ), 21.0 (CH <sub>3</sub> ), 14.9 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> ( $\text{CHCl}_3$ )	2984, 1934, 1740.

***p*-Nitrobenzoato  $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-195b**

A partir de 387 mg (1.62 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-194c se obtuvieron 373 mg (59%) del producto ( $\pm$ )-195b como un aceite amarillo pálido después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

 **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

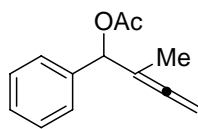
1.78 (t, 3H,  $J$  = 3.2 Hz, Me), 4.78 (m, 2H, C=CHH), 6.77 (t, 1H,  $J$  = 2.6 Hz, OCH), 7.20 (td, 1H,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, Ar), 7.35 (td, 1H,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, Ar), 7.54 (dd, 1H,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, Ar), 7.60 (dd, 1H,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, Ar), 8.29 (m, 4H, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

207.0 (C=C=CH<sub>2</sub>), 163.4 (CO), 150.6, 137.2, 135.4, 132.9 (Ar), 130.8 (Ar, 2C), 129.8 (Ar), 128.4 (Ar), 127.5 (Ar), 123.5 (Ar, 2C), 123.3, 98.0, 77.5 (CH<sub>2</sub>), 76.4 (OCH), 15.4 (CH<sub>3</sub>).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)**

2982, 1936, 1738.

**EM-IE(m/z)**389 (M<sup>+</sup> + 2, 98), 387 (M<sup>+</sup>, 100).**Acetato  $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-195c**

A partir de 300 mg (1.87 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico ( $\pm$ )-194a se obtuvieron 370 mg (97%) del producto ( $\pm$ )-195c como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

 **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

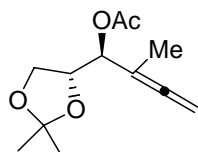
1.64 (t, 3H,  $J$  = 3.3 Hz, Me), 2.14 (s, 3H, COMe), 4.82 (m, 2H, C=CHH), 6.21 (t, 1H,  $J$  = 2.3 Hz, OCH), 7.37 (m, 5H, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

206.3 (C=C=CH<sub>2</sub>), 169.8, 138.3, 128.2 (Ar, 2C), 128.0 (Ar), 126.9 (Ar, 2C), 98.9, 76.6 (CH<sub>2</sub>), 75.9 (OCH), 21.0 (COCH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)**

2983, 1937, 1742.

**Acetato  $\alpha$ -alénico (+)-195d**

A partir de 90 mg (0.49 mmol) del alcohol  $\alpha$ -alénico (–)-107a se obtuvieron 68 mg (74%) del producto (+)-195d como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

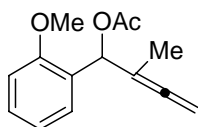
$[\alpha]_D = +34.0$  (c 2.5, CHCl<sub>3</sub>).

 **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

1.35 (s, 3H, Me), 1.41 (s, 3H, Me), 1.73 (t, 3H,  $J$  = 3.1 Hz, Me), 2.09 (s, 3H, COMe), 3.89 (dd, 1H,  $J$  = 8.4, 6.0 Hz, OCHH), 4.05 (dd, 1H,  $J$  = 8.4, 6.5 Hz, OCHH), 4.31 (dd, 1H,  $J$  = 11.7, 6.1 Hz, OCH), 4.79 (m, 2H, C=CHH), 5.31 (m, 1H, CHOAc),

<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	206.9 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 170.3 (CO), 109.5, 96.4, 76.7 (CH <sub>2</sub> ), 75.8 (CH), 73.5 (CH), 65.6 (CH <sub>2</sub> ), 26.4 (CH <sub>3</sub> ), 25.2 (CH <sub>3</sub> ), 20.9 (CH <sub>3</sub> ), 15.6 (CH <sub>3</sub> ).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	2990, 1940, 1740.
EM-ES(m/z)	185 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 184 (M <sup>+</sup> , 5).

### Acetato α-alénico (±)-195e



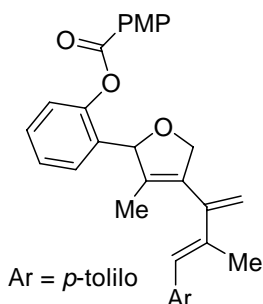
A partir de 580 mg (3.05 mmol) del alcohol α-alénico (±)-**194g** se obtuvieron 327 mg (46%) del producto (±)-**195e** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1.66 (dt, 3H, <i>J</i> = 3.2, 0.5 Hz, Me), 2.11 (s, 3H, COMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.74 (m, 2H, =CHH), 6.59 (t, 1H, <i>J</i> = 2.6 Hz, OCH), 6.89 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.1 Hz, Ar), 6.99 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz, Ar), 7.27 (m, 1H, Ar), 7.39 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	205.4 (C=C=CH <sub>2</sub> ), 169.9 (CO), 156.8, 129.1 (Ar), 127.7 (Ar), 126.7, 120.4 (Ar), 110.6 (Ar), 99.0, 76.5 (C=CH <sub>2</sub> ), 69.9 (OCH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 21.1 (COCH <sub>3</sub> ), 15.3 (CH <sub>3</sub> ).

### VIII.3.4. Síntesis de los 2,5-dihidrofuranos 2,3,4-trifuncionalizados

Sobre una disolución del alcohol α-alénico **84**, **107**, **194** ó **197** (1.0 mmol) en DMF (5 ml) bajo atmósfera de argón, se añadieron sucesivamente una disolución del correspondiente alcohol α-alénico protegido **195** (3.0 mmol) en DMF (5 ml) y PdCl<sub>2</sub> (0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C ó a temperatura ambiente hasta que desapareció el material de partida (c.c.f.). La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó varias veces con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Los crudos así obtenidos se purificaron por cromatografía flash sobre gel de sílice usando el eluyente adecuado en cada caso.

### 2,5-Dihidrofurano (±)-198a

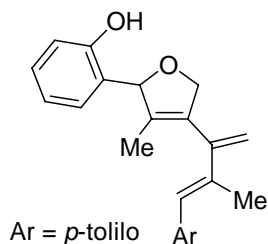


A partir de 50 mg (0.16 mmol) del α-alenol (±)-**194d** se obtuvieron 68 mg (90%) del producto (±)-**198a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 10:1).



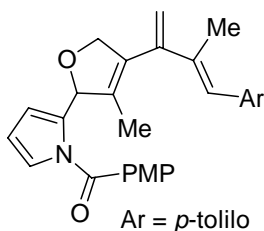
<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.53 (m, 3H, Me), 2.04 (d, 3H, <i>J</i> = 1.2 Hz, C=CMe), 2.36 (s, 3H, Me-Ar), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.87 (m, 2H, OCHH), 5.00 (d, 1H, <i>J</i> = 1.0 Hz, C=CHH), 5.36 (d, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, C=CHH), 5.99 (m, 1H, CHOH), 6.60 (s ancho, 1H, C=CH), 7.00 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.32 (m, 8H, Ar), 8.20 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	164.8, 164.0 (CO), 148.8, 144.6, 136.4, 135.2, 134.9, 133.8, 133.7, 133.0, 132.4 (Ar, 2C), 129.1 (Ar, 2C), 128.8 (Ar, 2C), 128.4 (Ar), 128.3 (Ar), 126.4 (Ar), 122.8 (Ar), 121.6 (C=CH <sub>2</sub> ), 114.4 (C=CH), 113.9 (Ar, 2C), 86.7 (OCH), 78.7 (OCH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 21.2 (CH <sub>3</sub> ), 15.8 (CH <sub>3</sub> ), 10.9 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1725.
<b>EM-ES (m/z)</b>	467 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 466 (M <sup>+</sup> , 14).
<b>Análisis</b>	Calculado: C, 79.80; H, 6.48.
<b>C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub></b>	Encontrado: C, 79.94; H 6.44.

### 2,5-Dihidrofurano (±)-198b



A partir de 50 mg (0.28 mmol) del α-alenol (±)-**194e** se obtuvieron 71 mg (75%) del producto (±)-**198b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 9:1).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.53 (dd, 3H, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz, Me), 2.07 (d, 3H, <i>J</i> = 1.2 Hz, C=CMe), 2.37 (s, 3H, Me-Ar), 4.88 (m, 2H, OCHH), 5.09 (d, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz, C=CHH), 5.43 (d, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz, C=CHH), 5.93 (m, 1H, OCH), 6.57 (s ancho, 1H, C=CH), 6.89 (m, 2H, Ar), 7.08 (m, 1H, Ar), 7.22 (m, 5H, Ar), 7.61 (s ancho, 1H, OH).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	171.2, 155.8, 144.4, 136.5, 134.8, 133.6, 132.7, 129.4 (Ar), 129.2 (Ar, 2C), 128.9 (Ar), 128.8 (Ar, 2C), 128.2 (Ar), 123.6, 119.7 (Ar), 117.0 (C=CH), 114.6 (C=CH <sub>2</sub> ), 91.8 (OCH), 77.4 (OCH <sub>2</sub> ), 21.1 (CH <sub>3</sub> ), 15.6 (CH <sub>3</sub> ), 11.0 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3450.
<b>EM-ES (m/z)</b>	333 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 332 (M <sup>+</sup> , 8).

**2,5-Dihidrofurano (±)-198c**

A partir de 50 mg (0.18 mmol) del  $\alpha$ -alenol (±)-**194f** se obtuvieron 43 mg (54%) del producto (±)-**198c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 18:1).

**<sup>1</sup>H-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

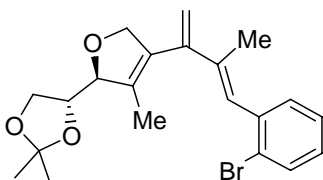
1.72 (m, 3H, Me), 2.08 (d, 3H,  $J = 1.2$  Hz, C=CMe), 2.37 (s, 3H, Me-Ar), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.79 (m, 2H, OCHH), 5.10 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz, C=CHH), 5.42 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz, C=CHH), 6.21 (t, 1H,  $J = 3.3$  Hz, pirrol), 6.35 (c, 1H,  $J = 1.7$  Hz, pirrol), 6.40 (m, 1H, OCH), 6.65 (s ancho, 1H, C=CH), 6.93 (c, 1H,  $J = 1.7$  Hz, pirrol), 6.99 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 7.18 (m, 4H, Ar), 7.80 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN**  
(C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)

162.7 (CO), 151.2, 134.1, 133.3, 133.1 (C=CH), 132.6, 131.9, 130.9, 130.5, 130.0, 129.9 (Ar, 2C), 129.7 (Ar, 2C), 129.4 (Ar, 2C), 129.3 (Ar, 2C), 127.7, 126.3, 124.6 (Ar), 113.9 (Ar), 113.7 (C=CH<sub>2</sub>), 110.5 (Ar), 82.5 (OCH), 77.2 (OCH<sub>2</sub>), 55.0 (OCH<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

1728.

**2,5-Dihidrofurano (+)-198d**

A partir de 110 mg (0.60 mmol) del  $\alpha$ -alenol (–)-**107a** se obtuvieron 167 mg (58%) del producto (+)-**198d** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 12:1).

$[\alpha]_D = +13.9$  (c 4.7, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

1.38 (s, 3H, Me), 1.46 (s, 3H, Me), 1.77 (s ancho, 3H, Me), 1.94 (d, 3H,  $J = 1.2$  Hz, C=CMe), 3.98 (dd, 1H,  $J = 8.0, 6.3$  Hz, OCHH), 4.09 (dd, 1H,  $J = 8.0, 6.1$  Hz, OCHH), 4.21 (dd, 1H,  $J = 11.7, 6.1$  Hz, OCH), 4.78 (m, 3H, C=CHH + OCH), 5.10 (d, 1H,  $J = 0.5$  Hz, C=CHH), 5.46 (d, 1H,  $J = 0.5$  Hz, C=CHH), 6.55 (s ancho, 1H, C=CH), 7.12 (m, 1H, Ar), 7.29 (m, 2H, Ar), 7.59 (dd, 1H,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, Ar).

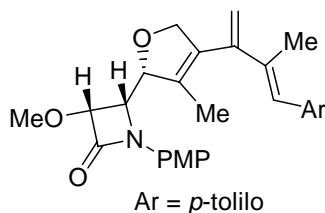
**<sup>13</sup>C-RMN**  
(CDCl<sub>3</sub>)

143.7, 134.0, 133.4, 128.9 (C=CH), 132.5 (Ar), 130.8 (Ar), 128.4, 128.3 (Ar), 127.9, 126.8 (Ar), 123.7, 115.3 (C=CH<sub>2</sub>), 109.5, 89.2 (OCH), 78.5 (OCH<sub>2</sub>), 78.3 (OCH), 66.3 (OCH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 15.2 (CH<sub>3</sub>), 11.4 (CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

3450.

EM-ES (m/z)

407 ( $M^+ + 3$ , 98), 405 ( $M^+ + 1$ , 100).**2,5-Dihidrofurano (+)-198e**

A partir de 55 mg (0.19 mmol) del  $\alpha$ -alcohol (+)-**84h** se obtuvieron 64 mg (75%) del producto (+)-**198e** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 20:1).

$[\alpha]_D = +45.5$  (*c* 2.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)

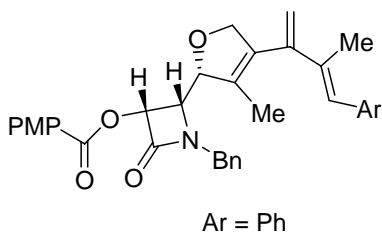
1.67 (m, 3H, Me), 1.84 (d, 3H,  $J = 1.2$  Hz, C=Me), 2.33 (d, 3H,  $J = 0.7$  Hz, Me-Ar), 3.65 (s, 3H, OMe), 3.67 (s, 3H, OMe), 4.56 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.58 (d, 1H,  $J = 1.2$  Hz, C=CHH), 4.68 (m, 2H, OCHH), 4.72 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz, H<sub>3</sub>), 5.21 (d, 1H,  $J = 1.2$  Hz, C=CHH), 5.29 (m, 1H, OCH), 6.17 (s ancho, 1H, C=CH), 6.79 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 6.97 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, Ar), 7.11 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz, Ar), 7.48 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

<sup>13</sup>C-RMN(CDCl<sub>3</sub>)

164.9 (CO), 156.3, 144.2, 135.9, 134.9, 134.5, 133.5, 130.4, 129.3 (C=CH), 129.1 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 2C), 118.9 (Ar, 2C), 114.2 (Ar, 2C), 114.1 (C=CH<sub>2</sub>), 86.9 (CH), 82.7 (CH), 77.6 (OCH<sub>2</sub>), 61.7 (CH), 59.4 (OCH<sub>3</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>), 12.0 (CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

1742.

**2,5-Dihidrofurano (+)-198f**

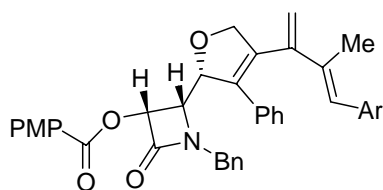
A partir de 50 mg (0.13 mmol) del  $\alpha$ -alcohol (+)-**84a** se obtuvieron 47 mg (67%) del producto (+)-**198f** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

$[\alpha]_D = +28.6$  (*c* 2.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)

1.43 (d, 3H,  $J = 1.2$  Hz, Me), 2.02 (d, 3H,  $J = 1.2$  Hz, Me), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.92 (dd, 1H,  $J = 4.8, 4.2$  Hz, H<sub>4</sub>), 4.12 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz, NCHH), 4.80 (m, 2H, OCHH), 4.97 (m, 1H, OCH), 5.00 (d, 1H,  $J = 1.2$  Hz, C=CHH), 5.08 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz, NCHH), 5.41 (d, 1H,  $J = 1.2$  Hz, C=CHH), 6.12 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz, H<sub>3</sub>), 6.46 (s ancho, C=CH), 6.94 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 7.30 (m, 10H, Ar), 8.09 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar).

<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	165.4, 165.0 (CO), 163.9 (CO), 144.3, 137.5, 135.7, 135.2, 134.7, 132.3 (Ar, 2C), 131.2 (Ar, 2C), 129.3 (Ar), 129.1 (Ar, 2C), 128.8 (Ar), 128.2 (Ar, 2C), 128.1 (Ar, 2C), 127.9, 126.8 (C=CH), 121.3, 114.7 (C=CH <sub>2</sub> ), 113.8 (Ar, 2C), 87.1 (OCH), 78.5 (OCH <sub>2</sub> ), 74.4 (CH), 58.0 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 45.3 (NCH <sub>2</sub> ), 15.8 (CH <sub>3</sub> ), 10.9 (CH <sub>3</sub> ).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	1747, 1734.
EM/ES (m/z)	536 (M <sup>+</sup> +1, 100), 535 (M <sup>+</sup> , 12).

**2,5-Dihidrofurano (+)-198g**Ar = *p*-tolilo

A partir de 50 mg (0.11 mmol) del  $\alpha$ -alenol (+)-**84e** se obtuvieron 37 mg (54%) del producto (+)-**198g** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

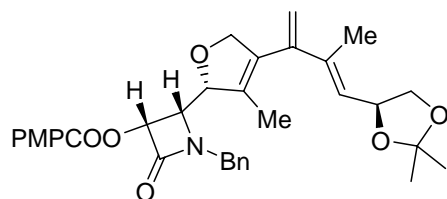
$[\alpha]_D = +27.1$  (c 2.9, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1.89 (s, 3H, Me), 2.31 (s, 3H, Me-Ar), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.11 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.9, 1.7 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.13 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz, NCHH), 4.94 (d, 1H, <i>J</i> = 15.1 Hz, NCHH), 4.99 (m, 2H, OCHH), 5.02 (s ancho, 1H, C=CHH), 5.40 (s ancho, 1H, C=CHH), 5.56 (m, 1H, OCH), 5.87 (d, 1H, <i>J</i> = 4.9 Hz, H <sub>3</sub> ), 6.50 (s ancho, 1H, C=CH), 6.88 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz, Ar), 6.96 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz, Ar), 7.13 (m, 12H, Ar), 8.12 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	165.9, 165.3 (CO), 163.9 (CO), 136.5 (Ar, 2C), 136.4 (Ar, 2C), 135.5, 134.6, 129.9 (Ar), 128.9 (Ar, 2C), 128.8 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.4 (Ar), 128.0 (Ar, 2C), 127.7 (C=CH), 127.9, 127.6, 121.3, 113.7 (C=CH <sub>2</sub> ), 85.3 (OCH), 80.5 (OCH <sub>2</sub> ), 74.8 (CH), 58.3 (CH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 46.6 (NCH <sub>2</sub> ), 21.1 (CH <sub>3</sub> ), 15.4 (CH <sub>3</sub> ).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	1745, 1735.

---

**2,5-Dihidrofurano (±)-198h**


---



A partir de 50 mg (0.13 mmol) del  $\alpha$ -alenol (±)-**84a** se obtuvieron 43 mg (59%) del producto (+)-**198h** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 7:1).

$[\alpha]_D = +14.0$  ( $c$  3.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

 **$^1\text{H}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

1.26 (s, 3H, Me), 1.38 (s, 3H, Me), 1.39 (s, 3H, Me), 1.85 (d, 3H,  $J = 1.2$  Hz,  $\text{C}=\text{CMe}$ ), 3.49 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{OCHH}$ ), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.89 (m, 1H,  $\text{OCHH}$ ), 4.07 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 4.09 (dd, 1H,  $J = 7.9, 6.1$  Hz,  $\text{OCH}$ ), 4.67 (m, 1H,  $\text{OCHH}$ ), 4.74 (m, 1H,  $\text{OCHH}$ ), 4.85 (dd, 1H,  $J = 14.1, 7.9$  Hz,  $\text{OCH}$ ), 4.94 (s ancho, 2H,  $\text{C}=\text{CHH} + \text{H}_4$ ), 5.05 (d, 1H,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{NCHH}$ ), 5.33 (s ancho, 1H,  $\text{C}=\text{CHH}$ ), 5.45 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 6.09 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 6.94 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz, Ar), 7.30 (m, 5H, Ar), 8.09 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz, Ar).

 **$^{13}\text{C}$ -RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

165.4 (CO), 165.1 (CO), 163.9, 143.3, 137.7, 135.3, 134.1, 132.4 (Ar, 2C), 131.4, 128.8 (Ar, 2C), 128.2 (Ar, 2C), 127.9 (Ar), 127.3 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 121.1, 115.2 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 113.8 (Ar, 2C), 109.2, 87.1 (CH), 78.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 74.5 (CH), 73.1 (CH), 69.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 57.9 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.3 ( $\text{NCH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 10.9 ( $\text{CH}_3$ ).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

1748, 1735.

**EM-ES (m/z)**560 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 559 ( $\text{M}^+$ , 7).**Análisis**

Calculado: C, 70.82; H, 6.66, N, 2.50.

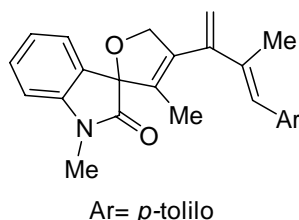
 $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NO}_7$ 

Encontrado: C, 79.96; H, 6.60; N, 2.47.

---

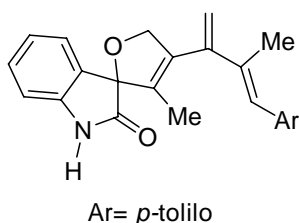
**2,5-Dihidrofurano (±)-199a**


---



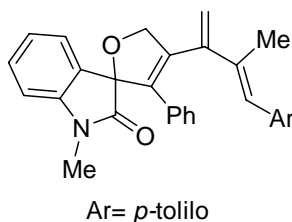
A partir de 50 mg (0.23 mmol) del  $\alpha$ -alenol (±)-**197a** se obtuvieron 66 mg (76%) del producto (±)-**199a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.35 (t, 3H, <i>J</i> = 1.9 Hz, Me), 2.10 (d, 3H, <i>J</i> = 1.2 Hz, C=CMe), 2.37 (s, 3H, Me-Ar), 3.23 (s, 3H, NMe), 5.03 (dc, 1H, <i>J</i> = 11.7, 2.0 Hz, OCHH), 5.16 (dc, 1H, <i>J</i> = 11.7, 2.0 Hz, OCHH), 5.20 (s ancho, 1H, =CHH), 5.48 (d, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, =CHH), 6.78 (s ancho, 1H, =CH), 6.85 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz, Ar), 7.11 (td, 1H, <i>J</i> = 7.6, 1.0 Hz, Ar), 7.24 (m, 5H, Ar), 7.37 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	171.0 (CO), 144.0, 137.3, 136.5, 136.2, 135.0, 134.5, 131.2 (C=CH), 130.1, 129.6 (Ar), 129.3 (Ar, 2C), 128.9 (Ar, 2C), 124.5 (Ar), 123.2 (Ar), 117.6, 114.9 (C=CH <sub>2</sub> ), 108.3 (Ar), 105.0, 79.5 (OCH <sub>2</sub> ), 26.3 (CH <sub>3</sub> ), 21.2 (CH <sub>3</sub> ), 15.6 (CH <sub>3</sub> ), 9.7 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1712.
<b>EM-ES</b> (m/z)	372 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 371 (M <sup>+</sup> , 15).

**2,5-Dihidrofurano (±)-199b**

A partir de 50 mg (0.25 mmol) del α-alenol (±)-**197b** se obtuvieron 49 mg (50%) del producto (±)-**199b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.41 (t, 3H, <i>J</i> = 1.9 Hz, Me), 2.10 (d, 3H, <i>J</i> = 1.2 Hz, C=CMe), 2.37 (s, 3H, Me-Ar), 5.05 (ddd, 1H, <i>J</i> = 11.7, 3.7, 1.7 Hz, OCHH), 5.17 (m, 1H, OCHH), 5.21 (s ancho, 1H, =CHH), 5.48 (s ancho, 1H, =CHH), 6.79 (s ancho, 1H, =CH), 6.89 (m, 1H, Ar), 7.08 (td, 1H, <i>J</i> = 7.4, 1.0 Hz, Ar), 7.23 (m, 6H, Ar), 8.60 (s ancho, 1H, NH).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	178.2 (CO), 143.8, 141.1, 137.2, 136.5, 136.2, 134.9, 134.5, 131.2 (C=CH), 130.1, 129.6 (Ar), 129.3 (Ar), 128.9 (Ar, 2C), 128.8 (Ar, 2C), 124.8 (Ar), 123.2 (Ar), 115.0 (C=CH <sub>2</sub> ), 110.4 (Ar), 94.5, 79.8 (OCH <sub>2</sub> ), 21.2 (CH <sub>3</sub> ), 15.5 (CH <sub>3</sub> ), 9.6 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	3420, 1715.
<b>EM-ES</b> (m/z)	358 (M <sup>+</sup> + 1, 100), 357 (M <sup>+</sup> , 9).

**2,5-Dihidrofurano (±)-199c**

A partir de 30 mg (0.11 mmol) del  $\alpha$ -alcohol (±)-**197c** se obtuvieron 24 mg (50%) del producto (±)-**199c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

**<sup>1</sup>H-RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

1.94 (t, 3H, *J* = 1.0 Hz, Me), 2.35 (s, 3H, Me-Ar), 3.13 (s, 3H, NMe), 5.16 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, OCHH), 5.25 (s ancho, 1H, =CHH), 5.33 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz, OCHH), 5.41 (s ancho, 1H, =CHH), 6.74 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar), 6.85 (s ancho, 1H, =CH), 7.02 (m, 10H, Ar), 7.28 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.3 Hz, Ar), 7.38 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.0 Hz, Ar).

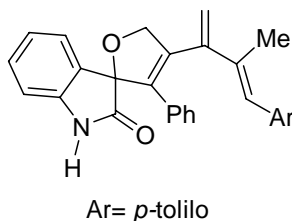
**<sup>13</sup>C-RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

178.8 (CO), 145.7, 144.1, 143.9, 137.2, 136.5, 135.8, 134.9, 134.5, 132.6, 131.2 (C=CH), 129.6 (Ar), 129.3 (Ar, 2C), 129.2 (Ar, 2C), 128.9 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 124.5 (Ar), 123.2 (Ar), 114.9 (C=CH<sub>2</sub>), 108.3 (Ar), 94.1, 79.5 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

1716.

EM/ES (m/z)

434 (M<sup>+</sup>+1, 100), 433 (M<sup>+</sup>, 11).**2,5-Dihidrofurano (±)-199d**

A partir de 50 mg (0.19 mmol) del  $\alpha$ -alcohol (±)-**197d** se obtuvieron 52 mg (65%) del producto (±)-**199d** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

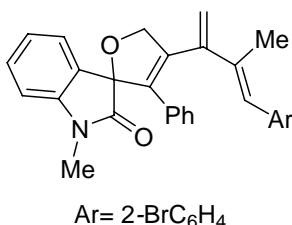
**<sup>1</sup>H-RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

1.96 (t, 3H, *J* = 1.2 Hz, Me), 2.35 (s, 3H, Me-Ar), 5.18 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, OCHH), 5.27 (s ancho, 1H, =CHH), 5.34 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, OCHH), 5.44 (s ancho, 1H, =CHH), 6.78 (m, 1H, Ar), 6.88 (s ancho, 1H, =CH), 7.07 (m, 10H, Ar), 7.22 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.5 Hz, Ar), 7.38 (m, 1H, Ar), 8.59 (s ancho, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

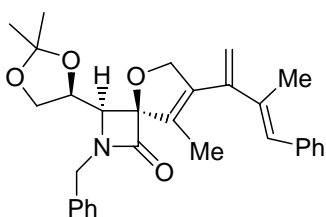
177.7 (CO), 143.9, 141.1, 140.6, 136.4, 134.9, 134.6, 134.2, 132.1, 130.3 (C=CH), 130.2 (Ar), 130.1 (Ar), 129.1 (Ar, 2C), 128.7 (Ar, 2C), 128.6, 127.9 (Ar), 127.9 (Ar, 2C), 127.7 (Ar), 125.3 (Ar), 123.2 (Ar), 115.8 (C=CH<sub>2</sub>), 110.5 (Ar), 94.0, 79.7 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 15.5 (CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl <sub>3</sub> )	3422, 1714.
EM/ES (m/z)	420 (M <sup>+</sup> +1, 100), 419 (M <sup>+</sup> , 9).

**2,5-Dihidrofurano (±)-199e**

A partir de 25 mg (0.12 mmol) del  $\alpha$ -alenol (±)-**197c** se obtuvieron 24 mg (47%) del producto (±)-**199e** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1.38 (t, 3H, <i>J</i> = 2.1 Hz, Me), 1.98 (d, 3H, <i>J</i> = 1.5 Hz, Me), 3.22 (s, 3H, NMe), 5.14 (m, 2H, OCHH), 5.29 (s ancho, 1H, =CHH), 5.54 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.2, 0.5 Hz, =CHH), 6.78 (m, 1H, =CH), 6.84 (m, 1H, Ar), 7.07 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.8, 1.0 Hz, Ar), 7.12 (m, 1H, Ar), 7.33 (m, 4H, Ar), 7.61 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.8, 1.0 Hz, Ar).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	174.3 (CO), 148.8, 144.1, 143.1, 138.0, 137.0, 136.2, 132.5 (C=CH), 131.7, 130.1 (Ar), 129.2 (Ar), 128.5 (Ar), 128.4 (Ar), 126.8 (Ar), 124.7 (Ar), 124.6 (Ar), 123.2 (Ar), 116.1 (C=CH <sub>2</sub> ), 108.3 (Ar), 94.0, 79.5 (CH <sub>2</sub> ), 26.3 (CH <sub>3</sub> ), 15.3 (CH <sub>3</sub> ), 9.6 (CH <sub>3</sub> ).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	1712.
EM/ES (m/z)	438 (M <sup>+</sup> +H+2, 100), 437 (M <sup>+</sup> +2, 22), 435 (M <sup>+</sup> , 25).

**2,5-Dihidrofurano (–)-200a**

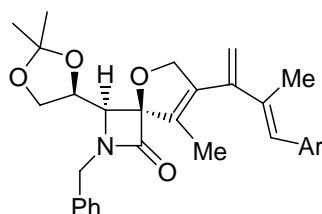
A partir de 50 mg (0.16 mmol) del  $\alpha$ -alenol (–)-**197e** se obtuvieron 31 mg (51%) del producto (–)-**200a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

$[\alpha]_D = -19.4$  (c 1.8, CHCl<sub>3</sub>).



<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.36 (s, 3H, Me), 1.41 (s, 3H, Me), 1.48 (t, 3H, <i>J</i> = 2.1 Hz, Me), 2.01 (d, 3H, <i>J</i> = 1.2 Hz, C=Me), 3.46 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz, H <sub>4</sub> ), 3.49 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz, OCH), 4.17 (d, 1H, <i>J</i> = 15.4 Hz, OCHH), 4.21 (d, 1H, <i>J</i> = 14.4 Hz, NCHH), 4.44 (m, 1H, OCHH), 4.66 (ddd, 1H, <i>J</i> = 12.2, 2.1, 2.0 Hz, OCHH), 4.85 (ddd, 1H, <i>J</i> = 12.5, 2.2, 2.0 Hz, OCHH), 4.93 (d, 1H, <i>J</i> = 14.4 Hz, NCHH), 5.05 (s ancho, 1H, C=CHH), 5.41 (d, 1H, <i>J</i> = 0.7 Hz, C=CHH), 6.45 (s ancho, 1H, C=CH), 7.30 (m, 10H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	169.8 (CO), 143.5, 137.5, 136.3, 135.8, 135.4, 129.4 (C=CH), 129.2 (Ar), 129.1 (Ar, 2C), 128.6 (Ar, 2C), 128.5, 128.2 (Ar), 127.8 (Ar), 126.8 (Ar), 115.6 (C=CH <sub>2</sub> ), 109.8, 102.0, 79.1 (CH), 77.6 (CH), 66.5 (CH <sub>2</sub> ), 64.0 (CH <sub>2</sub> ), 45.3 (NCH <sub>2</sub> ), 26.7 (CH <sub>3</sub> ), 24.8 (CH <sub>3</sub> ), 15.7 (CH <sub>3</sub> ), 9.4 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1744.
<b>EM/ES</b> (m/z)	472 (M <sup>+</sup> +1, 100), 471 (M <sup>+</sup> , 11).

### 2,5-Dihidrofurano (–)-200b



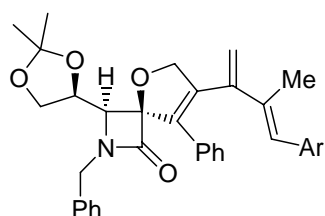
Ar = *p*-tolilo

A partir de 50 mg (0.16 mmol) del  $\alpha$ -alcohol (–)-**197e** se obtuvieron 58 mg (75%) del producto (–)-**200b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 5:1).

$[\alpha]_D = -12.5$  (*c* 1.4, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.37 (s, 3H, Me), 1.41 (s, 3H, Me), 1.48 (t, 3H, <i>J</i> = 1.9 Hz, Me), 2.01 (d, 3H, <i>J</i> = 1.2 Hz, C=Me), 2.35 (s, 3H, Me-Ar), 3.47 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz, H <sub>4</sub> ), 3.48 (m, 1H, OCHH), 4.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.1 Hz, OCHH), 4.21 (d, 1H, <i>J</i> = 14.4 Hz, NCHH), 4.44 (m, 1H, OCH), 4.66 (dq, 1H, <i>J</i> = 12.4, 2.0 Hz, OCHH), 4.84 (dq, 1H, <i>J</i> = 12.2, 2.0 Hz, OCHH), 4.94 (d, 1H, <i>J</i> = 14.4 Hz, NCHH), 5.04 (s ancho, 1H, C=CHH), 5.39 (d, 1H, <i>J</i> = 1.0 Hz, C=CHH), 6.41 (s ancho, 1H, C=CH), 7.15 (s ancho, 4H, Ar), 7.33 (m, 5H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	168.1 (CO), 143.6, 136.6, 136.4, 135.8, 134.6, 134.5, 129.3 (Ar), 129.2 (Ar, 2C), 129.1 (Ar, 2C), 128.9 (Ar, 2C), 128.5 (Ar, 2C), 128.4, 127.7 (C=CH), 115.3 (C=CH <sub>2</sub> ), 109.8, 102.0, 79.1 (CH <sub>2</sub> ), 77.6 (CH), 66.5 (CH <sub>2</sub> ), 64.0 (CH), 45.2 (NCH <sub>2</sub> ), 26.6 (CH <sub>3</sub> ), 24.8 (CH <sub>3</sub> ), 21.1 (CH <sub>3</sub> ), 15.7 (CH <sub>3</sub> ), 9.3 (CH <sub>3</sub> ).

IR (CHCl <sub>3</sub> )	1742.
EM/ES (m/z)	486 (M <sup>+</sup> +1, 100), 485 (M <sup>+</sup> , 15).

**2,5-Dihidrofurano (+)-200c**Ar = *p*-tolilo

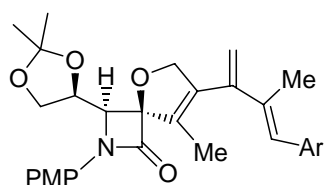
A partir de 44 mg (0.12 mmol) del  $\alpha$ -alenol (–)-**197f** se obtuvieron 31 mg (47%) del producto (+)-**200c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +9.5 (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>).**<sup>1</sup>H-RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

1.20 (s, 3H, Me), 1.31 (s, 3H, Me), 1.86 (d, 3H, *J* = 1.2 Hz, C=Me), 2.34 (s, 3H, Me-Ar), 3.33 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H<sub>4</sub>), 3.55 (dd, 1H, *J* = 8.3, 5.9 Hz, OCHH), 4.14 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, NCHH), 4.21 (dd, 1H, *J* = 8.3, 6.8 Hz, OCHH), 4.45 (m, 1H, OCH), 4.81 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, NCHH), 4.90 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, OCHH), 5.01 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, OCHH), 5.05 (s ancho, 1H, C=CHH), 5.34 (s ancho, 1H, C=CHH), 6.48 (s ancho, 1H, C=CH), 7.11 (m, 13H, Ar), 8.09 (m, 1H, Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN**(CDCl<sub>3</sub>)

168.2 (CO), 143.5, 139.1, 136.5, 134.8, 134.5, 133.2, 132.0, 131.5, 129.9 (Ar), 129.3 (Ar), 129.0 (Ar, 2C), 128.8 (Ar), 128.7 (Ar, 2C), 128.6 (Ar), 128.5 (Ar, 2C), 128.4 (Ar), 128.2 (Ar), 128.1 (Ar), 127.9, 127.2 (C=CH), 113.7 (C=CH<sub>2</sub>), 109.8, 102.4, 78.9 (CH<sub>2</sub>), 77.6 (CH), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 64.1 (CH), 45.6 (NCH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 1743.EM/ES (m/z) 548 (M<sup>+</sup>+1, 100), 547 (M<sup>+</sup>, 11).**2,5-Dihidrofurano (+)-200d**Ar = *p*-tolilo

A partir de 50 mg (0.14 mmol) del  $\alpha$ -alenol (+)-**197g** se obtuvieron 40 mg (57%) del producto (+)-**200d** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 12:1).

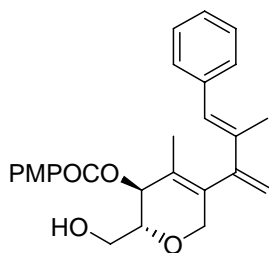
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +4.2 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.37 (s, 3H, Me), 1.57 (s, 3H, Me), 1.69 (t, 3H, <i>J</i> = 2.0 Hz, Me), 2.06 (d, 3H, <i>J</i> = 1.2 Hz, C=CMe), 2.37 (s, 3H, Me-Ar), 3.63 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 6.2 Hz, OCHH), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.15 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz, H <sub>4</sub> ), 4.34 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 7.0 Hz, OCHH); 4.52 (m, 1H, OCH), 4.73 (dq, 1H, <i>J</i> = 12.7, 1.9 Hz, OCHH), 4.93 (dq, 1H, <i>J</i> = 12.4, 2.0 Hz, OCHH), 5.11 (s ancho, 1H, =CHH), 5.45 (d, 1H, <i>J</i> = 0.7 Hz, =CHH), 6.51 (s ancho, 1H, =CH), 6.90 (d, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz, Ar), 7.19 (m, 4H, Ar), 7.76 (d, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	165.9 (CO), 156.6, 143.5, 136.9, 136.7, 134.5, 131.0, 129.5 (C=CH), 129.2 (Ar, 2C), 128.9 (Ar, 2C), 128.2, 128.1, 119.7 (Ar, 2C), 115.5 (C=CH <sub>2</sub> ), 114.0 (Ar, 2C), 110.0, 101.5, 79.3 (CH <sub>2</sub> ), 77.4 (CH), 77.1 (CH), 66.7 (OCH <sub>2</sub> ), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 26.6 (CH <sub>3</sub> ), 24.6 (CH <sub>3</sub> ), 21.2 (CH <sub>3</sub> ), 15.7 (CH <sub>3</sub> ), 9.4 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1741.
<b>EM/ES</b> ( <i>m/z</i> )	502 ( <i>M</i> <sup>+</sup> +1, 100), 501 ( <i>M</i> <sup>+</sup> , 15).

### VIII.3.5. Síntesis de los dihidropiranos **202** y dihidrofuranos **203** y **209**

Sobre una disolución del β,γ-alenildioli **110** apropiado (1.0 mmol) en DMF (5 ml) bajo atmósfera de argón, se añadieron sucesivamente una disolución del correspondiente alcohol α-alénico protegido **195** (3.0 mmol) en DMF (5 ml) y PdCl<sub>2</sub> (0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que desapareció el material de partida (c.c.f.). La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó varias veces con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los crudos así obtenidos se purificaron por cromatografía flash sobre gel de sílice usando el eluyente adecuado en cada caso.

#### Dihidropirano (–)-**202a**

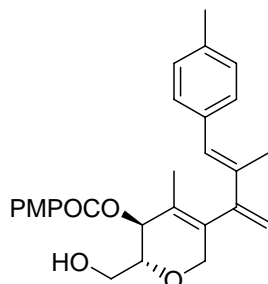


A partir de 50 mg (0.18 mmol) del β,γ-alenildioli (–)-**110a** se obtuvieron 42 mg (56%) del producto (–)-**202a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

[α]<sub>D</sub> = –7.6 (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.64 (d, 3H, <i>J</i> = 1.0 Hz, Me), 2.05 (d, 3H, <i>J</i> = 1.2 Hz, Me), 3.76 (m, 3H, OCHH+OCH), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.28 (m, 2H, OCHH), 5.10 (s, 1H, =CHH), 5.47 (s, 1H, =CHH), 5.76 (d ancho, 1H, <i>J</i> = 4.4 Hz, OCH), 6.68 (s ancho, 1H, =CH), 6.96 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0, 1.0 Hz, Ar), 7.34 (m, 5H, Ar), 8.06 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	166.6 (CO), 165.9, 141.6, 137.9, 136.3, 134.1, 132.3 (Ar, 2C), 131.9 (C=CH), 129.4 (Ar, 2C), 128.7 (Ar), 128.1 (Ar, 2C), 126.7, 121.5 (C=CH <sub>2</sub> ), 114.8, 113.8 (Ar, 2C), 76.9 (OCH), 71.1 (OCH <sub>2</sub> ), 67.9 (OCH), 62.5 (OCH <sub>2</sub> ), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 30.9 (CH <sub>3</sub> ), 14.8 (CH <sub>3</sub> ).

IR (CHCl <sub>3</sub> )	3465, 1720, 1094.
EM-ES(m/z)	421 (M <sup>+</sup> +1, 100), 420 (M <sup>+</sup> , 11).

**Dihidropirano (–)-202b**

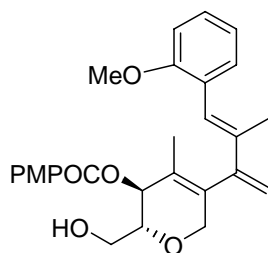
A partir de 50 mg (0.18 mmol) del β,γ-alenildioli (–)-**110a** se obtuvieron 40 mg (51%) del producto (–)-**202b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

[α]<sub>D</sub> = –6.5 (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1.63 (m, 3H, Me), 2.05 (m, 3H, Me), 2.37 (s, 3H, Me-Ar), 3.78 (m, 3H, OCH+OCHH), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.27 (M, 2H, OCHH), 5.07 (s, 1H, =CHH), 5.44 (s, 1H, =CHH), 5.75 (s ancho, 1H, OCH), 6.65 (s ancho, 1H, =CH), 6.95 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ar), 7.21 (m, 4H, Ar), 8.05 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ar).
--	---

<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	171.1 (CO), 166.9, 166.6, 136.5, 135.0, 132.3, 131.9 (C=CH), 129.3, 129.2 (Ar, 2C), 128.8 (Ar, 2C), 127.2, 124.0, 121.9 (Ar, 2C), 117.4 (C=CH <sub>2</sub> ), 113.7 (Ar, 2C), 77.3 (OCH), 77.2 (OCH), 69.3 (OCH <sub>2</sub> ), 65.3 (OCH <sub>2</sub> ), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 30.9 (CH <sub>3</sub> ), 21.2 (CH <sub>3</sub> ), 14.2 (CH <sub>3</sub> ).
---	--

IR (CHCl <sub>3</sub> )	3460, 1722, 1092.
EM-IE(m/z)	434 (M <sup>+</sup> , 36), 135 (100).

**Dihidropirano (–)-202c**

A partir de 50 mg (0.18 mmol) del β,γ-alenildioli (–)-**110a** se obtuvieron 45 mg (56%) del producto (–)-**202c** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

[α]<sub>D</sub> = –7.6 (c 0.7, CHCl<sub>3</sub>).

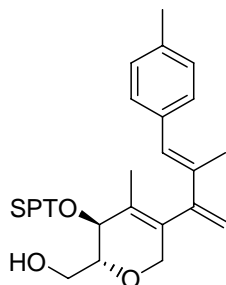
<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1.65 (d, 3H, J = 1.0 Hz, Me), 1.99 (d, 3H, J = 1.2 Hz, Me), 3.76 (m, 3H, OCHH+OCH), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.30 (m, 2H, OCHH), 5.07 (s, 1H, =CHH), 5.44 (s, 1H, =CHH), 5.73 (m, 1H, OCH), 6.76 (s ancho, 1H, =CH), 6.94 (m, 5H, Ar), 7.22 (m, 1H, Ar), 8.06 (dd, 2H, J = 9.0, 2.2 Hz, Ar).
--	---

<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> )	166.7 (CO), 163.7, 157.4, 147.1, 136.4, 133.4, 132.3 (C=CH), 131.9 (Ar, 2C), 130.4 (Ar), 128.3 (Ar), 126.9 (Ar), 125.7 (Ar), 121.9, 119.9 (C=CH <sub>2</sub> ), 114.2, 113.7 (Ar, 2C), 110.3, 77.2 (OCH <sub>2</sub> ), 69.2 (OCH), 67.9 (OCH <sub>2</sub> ), 62.4 (OCH), 55.5 (OCH <sub>3</sub> ), 55.4 (OCH <sub>3</sub> ), 14.9 (CH <sub>3</sub> ), 14.7 (CH <sub>3</sub> ).
---	---

IR (CHCl <sub>3</sub> )	3462, 1724, 1098.
-------------------------	-------------------

**EM-ES(m/z)** 451 ( $M^+ + 1$ , 100), 450 ( $M^+$ , 15).

### Dihidropirano (+)-202d



A partir de 50 mg (0.13 mmol) del  $\beta,\gamma$ -alenildioliol (+)-**110b** se obtuvieron 49 mg (70%) del producto (+)-**202d** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 6:1).

$[\alpha]_D = +6.3$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-RMN}$**   
( $\text{CDCl}_3$ )

1.58 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.95 (m, 6H, Me+Me), 2.21 (s ancho, 3H, Me), 3.66 (s ancho, 2H,  $\text{HOCHH}$ ), 4.55 (m, 4H,  $\text{OCHH} + \text{OCH} + \text{OCH}$ ), 4.90 (s, 1H,  $=\text{CHH}$ ), 5.29 (s, 1H,  $=\text{CHH}$ ), 6.71 (s ancho, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.17 (m, 11H, Ar), 7.41 (m, 2H, Ar), 7.73 (m, 1H, Ar).

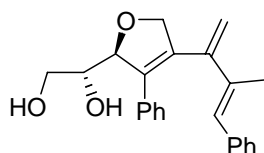
**$^{13}\text{C-RMN}$**   
( $\text{CDCl}_3$ )

137.8, 137.1, 137.0, 134.8 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 134.0, 130.9, 129.6, 129.2 (Ar, 2C), 129.1 (Ar, 2C), 129.0 (Ar, 3C), 128.9 (Ar, 2C), 128.8 (Ar), 128.6 (Ar), 127.7 (Ar, 2C), 125.6, 125.2, 121.6, 118.1 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 77.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 71.8 ( $\text{OCH}$ ), 63.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 57.6 ( $\text{OCH}$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $^t\text{Bu}$ ), 21.1, 19.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )

3470, 1090.

### Dihidrofurano (+)-203



A partir de 50 mg (0.23 mmol) del  $\beta,\gamma$ -alenildioliol (+)-**110d** se obtuvieron 29 mg (41%) del producto (+)-**203** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

$[\alpha]_D = +6.8$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-RMN}$**   
( $\text{CDCl}_3$ )

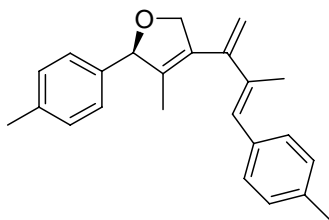
1.50 (s, 3H, Me), 3.89 (s, 2H,  $\text{OCHH}$ ), 4.52 (m, 4H,  $\text{OCHH} + \text{OCH} + \text{OCH}$ ), 5.87 (d, 1H,  $J = 3.1$  Hz,  $=\text{CHH}$ ), 6.13 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz,  $=\text{CHH}$ ), 6.37 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.26 (m, 10H, Ar).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )

3450, 1052.

**EM-ES(m/z)**

349 ( $M^+ + 1$ , 100), 348 ( $M^+$ , 9).

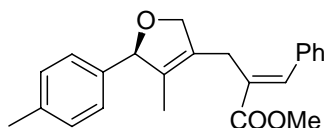
**2,5-Dihidrofurano (±)-209**

A partir de 75 mg (0.43 mmol) del  $\alpha$ -alenol (±)-**194b** se obtuvieron 40 mg (56%) del producto (±)-**209** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 9:1).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.49 (m, 3H, Me), 2.07 (d, 3H, <i>J</i> = 1.2 Hz, Me), 2.37 (s, 6H, Me-Ar+Me-Ar), 4.85 (m, 1H, OCHH), 4.97 (m, 1H, OCHH), 5.09 (d, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, =CHH), 5.42 (d, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, =CHH), 5.63 (m, 1H, OCH), 6.62 (s, 1H, =CH), 7.20 (m, 8H, Ar).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	144.9 (C=CH), 138.8, 137.7, 136.4, 135.2, 135.0, 134.3, 132.7, 129.3, 129.2 (Ar, 2C), 129.1 (Ar, 2C), 128.9 (Ar, 2C), 126.9 (Ar, 2C), 114.3 (C=CH <sub>2</sub> ), 92.3 (OCH <sub>3</sub> ), 78.7 (OCH <sub>2</sub> ), 21.2 (CH <sub>3</sub> +CH <sub>3</sub> ), 15.7 (CH <sub>3</sub> ), 11.0 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1050.
<b>EM-ES(m/z)</b>	331 (M <sup>+</sup> +1, 100), 330 (M <sup>+</sup> , 16).

**VIII.3.6. Síntesis de los acrilatos 210 y 211**

Sobre una suspensión del  $\alpha$ -alenol **194** ó **197** correspondiente (0.10 mmol) y el acetato BH **208** apropiado (0.20 mmol) en DMSO anhidro (0.4 ml), se añadieron sucesivamente Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.005 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.10 mmol) y tris(2,6-dimetoxifenil)fosfina (TDMPP) (0.01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón hasta completarse (c.c.f.). Se añadió agua sobre la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando el eluyente que se indica en cada caso.

**Acrilato 210**

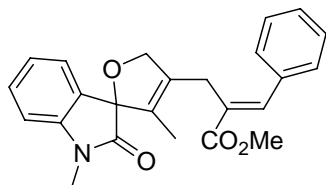
A partir de 50 mg (0.29 mmol) del  $\alpha$ -alenol **194b** se obtuvieron 42 mg (40%) del producto **210** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 10:1).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.42 (s ancho, 3H, Me), 2.34 (s, 3H, Me-Ar), 3.43 (s ancho, 2H, CHH), 3.84 (s, 3H, COOMe), 4.62 (m, 2H, OCHH), 5.47 (m, 1H, OCH), 7.11 (d ancho, 2H, <i>J</i> = 2.7 Hz, Ar), 7.32 (m, 7H, Ar), 7.82 (s ancho, 1H, =CH).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1720, 1045.
<b>EM-ES(m/z)</b>	349 (M <sup>+</sup> +1, 100), 348 (M <sup>+</sup> , 25).

---

**Acrilato 211a**


---



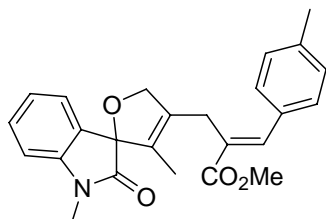
A partir de 50 mg (0.23 mmol) del  $\alpha$ -alcohol **197a** se obtuvieron 50 mg (55%) del producto **211a** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 4:1).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.28 (m, 3H, Me), 3.19 (s, 3H, NMe), 3.51 (s, 2H, CHH), 3.86 (s, 3H, COOMe), 4.86 (m, 2H, OCHH), 6.82 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz, Ar), 7.06 (m, 2H, Ar), 7.34 (m, 6H, Ar), 7.86 (s ancho, 1H, =CH).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	175.7 (CO), 168.3 (CO), 144.0, 141.5 (C=CH), 135.2, 134.3, 130.9, 130.0 (Ar), 129.4 (Ar), 129.1 (Ar, 2C), 128.7, 128.6 (Ar, 2C), 128.2, 124.4 (Ar), 123.1 (Ar), 108.2 (Ar), 93.8, 78.4 (OCH <sub>2</sub> ), 52.2 (OCH <sub>3</sub> ), 26.3 (CH <sub>3</sub> ), 24.5 (CH <sub>2</sub> ), 9.0 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1720, 1712, 1040.
<b>EM-IE (m/z)</b>	389 (M <sup>+</sup> , 12), 151 (100).

---

**Acrilato 211b**


---



A partir de 50 mg (0.23 mmol) del  $\alpha$ -alcohol **197a** se obtuvieron 45 mg (47%) del producto **211b** como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 3:1).

<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.32 (s ancho, 3H, Me), 2.38 (s, 3H, Me-Ar), 3.20 (s, 3H, NMe), 3.52 (s, 2H, CHH), 3.85 (s, 3H, COOMe), 4.85 (m, 2H, OCHH), 6.82 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz, Ar), 7.05 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.4, 0.7 Hz, Ar), 7.07 (d, 1H, <i>J</i> = 0.7 Hz, Ar), 7.20 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz, Ar), 7.32 (m, 4H, Ar), 7.83 (s, 1H, =CH).
<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl <sub>3</sub> )	175.4 (CO), 168.5 (CO), 144.0, 141.6 (C=CH), 139.0, 134.5, 132.3, 130.0, 129.7 (Ar), 129.4 (Ar, 2C), 129.3 (Ar, 2C), 128.3, 124.9, 124.4 (Ar), 123.1 (Ar), 108.2 (Ar), 93.8, 78.4 (OCH <sub>2</sub> ), 52.2 (OCH <sub>3</sub> ), 26.3 (NCH <sub>3</sub> ), 24.5 (CH <sub>2</sub> ), 21.3 (CH <sub>3</sub> ), 9.1 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> )	1722, 1710, 1042.
<b>EM-ES (m/z)</b>	404 (M <sup>+</sup> +1, 100), 403 (M <sup>+</sup> , 9).

## **RESUMEN Y CONCLUSIONES**





## RESUMEN Y CONCLUSIONES

El trabajo de investigación recogido en la presente Memoria ha pretendido contribuir al desarrollo de nuevas metodologías de heterociclación y/o acoplamiento de alenoles catalizadas por metales para la preparación de sistemas  $\beta$ -lactámicos fusionados y espirocíclicos estructuralmente novedosos, así como heterociclos oxigenados tales como dihidrofuranos, dihidropiranos y oxepanos. Las principales conclusiones de este estudio se resumen a continuación:

1. Se han investigado las reacciones de ox ciclación catalizadas por metales nobles de diferentes alquinoles  $\beta$ -lactámicos. La catálisis por sales de plata proporciona exclusivamente productos de cicloisomerización. Por el contrario, la catálisis por sales de oro o platino da lugar de forma preferente a un proceso *tándem* de ox ciclación/hidroalcox ciclación, generando una variedad de  $\beta$ -lactamas bicíclicas fusionadas y no fusionadas, todas ellas estructuras de relevancia biológica potencial.

2. Se ha estudiado la reacción de hidroaminación alénica en un azidoalenol  $\beta$ -lactámico obteniéndose de forma exclusiva la piperidina fusionada al anillo 2-azetidiona. La ciclación mediada por el hidruro de estaño es totalmente regioselectiva al carbono central del aleno.

3. Se ha estudiado el proceso de cicloisomerización/dimerización de  $\alpha$ -alenonas catalizado por Pd(II), observándose que la presencia de un sustituyente en la posición interna de la alenona tiene una marcada influencia en la reactividad: cicloisomerización frente a dimerización. En este sentido, la presencia de un sustituyente fenilo hace inerte al sustrato frente a la dimerización. Estas transformaciones son relevantes desde un punto de vista sintético, puesto que es la primera vez que el modo de reacción (cicloisomerización frente a dimerización) de las  $\alpha$ -alenonas viene determinado directamente por el sustrato.

4. Partiendo de  $\gamma$ -alenoles enantioméricamente puros se ha desarrollado la preparación regiodivergente de tetrahidrofuranos, dihidropiranos y tetrahidrooxepinas bicíclicas fusionadas al núcleo de  $\beta$ -lactama. Por otro lado, se ha observado que el grupo protector metoximetilo no sólo enmascara una funcionalidad hidroxilo, sino que puede modular la regioselectividad de la ciclación. Además, la regioselectividad en la reacción de cicloeterificación catalizada por La (5-*exo* frente a 7-*endo*) puede modularse variando la sustitución en el resto alénico (Ph frente a Me). De esta manera, es la primera vez que se describe que, tanto por

la elección del catalizador como por el sustituyente o grupo protector en el sustrato alénico, se puede dirigir la heterociclación en un sentido u otro. Se ha llevado a cabo, asimismo, un estudio teórico que ha permitido elucidar los mecanismos por los que transcurren los diferentes procesos, y así justificar los resultados experimentales obtenidos.

5. Las heterociclaciones regiocontroladas catalizadas por metales de  $\beta$ - y  $\gamma$ -alenoles derivados del D-gliceraldehído han proporcionado una variedad de dihidropiranos y tetrahidrooxepinas enantiopuras novedosas.

6. Se han estudiado las reacciones de carbonilalilación, bromoalilación y alenilación en condiciones de tipo de Barbier y en medio acuoso de tetrahidrotiofeno-3-carbaldehídos, transcurriendo éstas con total regio- y diastereocontrol.

7. Se ha investigado la quimiodiferenciación en las reacciones de ox ciclación entre los grupos alqueno y aleno de un mismo sustrato, observándose que esta puede controlarse mediante la elección adecuada del catalizador. Se ha demostrado que catalizadores tales como el tricloruro de hierro y las sales de metales nobles son capaces de discriminar entre ambos centros reactivos.

8. Se ha investigado, asimismo, la diferente reactividad de los  $\beta,\gamma$ -alenildioles en las reacciones de ox ciclación en función de la naturaleza del catalizador metálico que inicia la activación electrófila del sustituyente alénico, observándose regio- y quimioselectividades totales y diferentes para cada metal utilizado.

9. Se ha desarrollado un nuevo proceso de heterociclación-acoplamiento cruzado de dos  $\alpha$ -alenoles diferentes que permite obtener dihidrofuranos altamente funcionalizados, tolerando una gran variedad de funcionalidades en cualquiera de las agrupaciones alenólicas. Se ha comprobado a su vez, que este proceso ocurre con total regioselectividad, así como con conservación de la integridad estereoquímica cuando utilizamos sustratos ópticamente activos, convirtiéndolo por tanto, en un método potencialmente muy atractivo en Síntesis Orgánica.

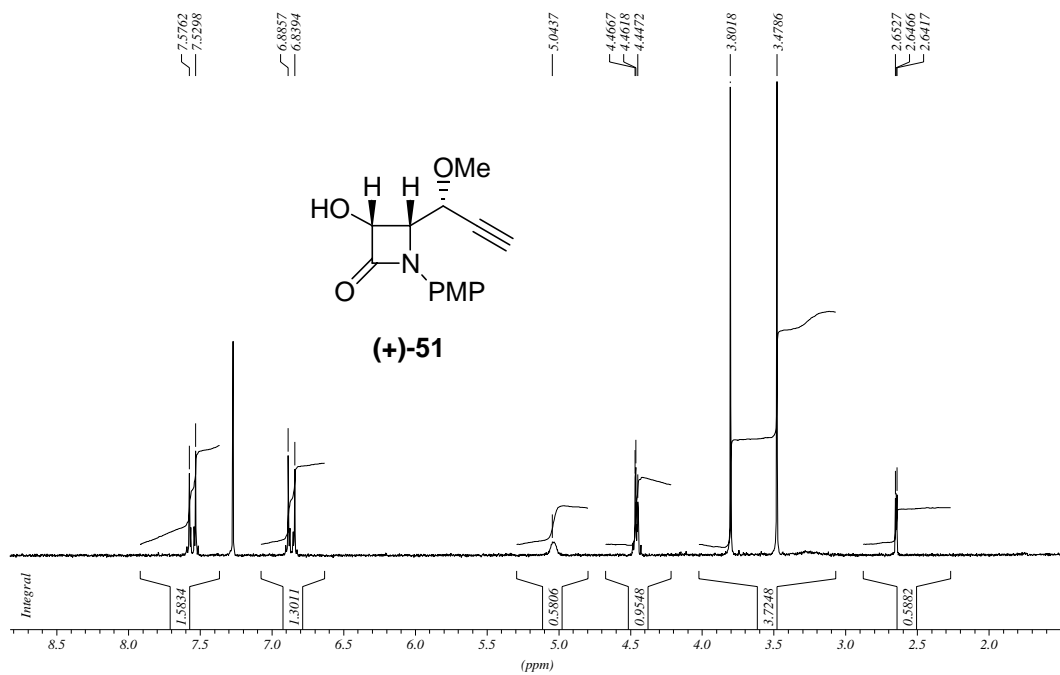
10. De forma análoga, se ha desarrollado un nuevo proceso de heterociclación-acoplamiento cruzado de  $\beta,\gamma$ -alenildioles y ésteres  $\alpha$ -alénicos que ha conducido a la obtención de dihidropiranos diferentemente sustituidos.

11. Se ha descrito un proceso novedoso de heterociclación/acoplamiento cruzado entre  $\alpha$ -alenoles y acetatos Bayllis-Hillman que proporciona (2,5-dihidrofuran-3-il) acrilatos de metilo con buenos rendimientos.

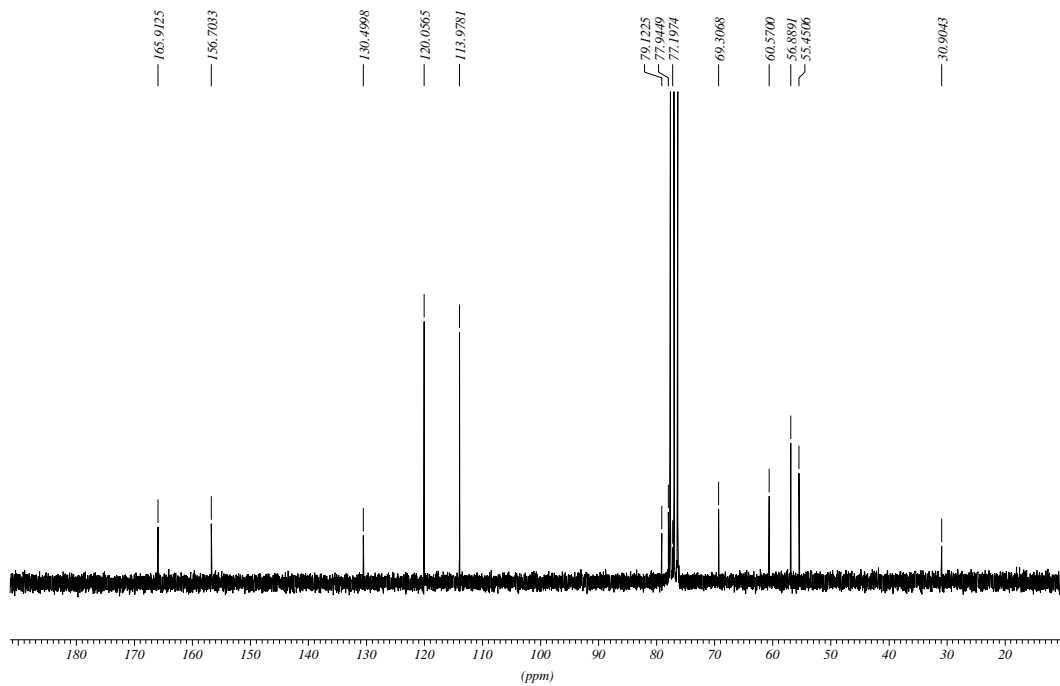
## **COLECCIÓN DE ESPECTROS**



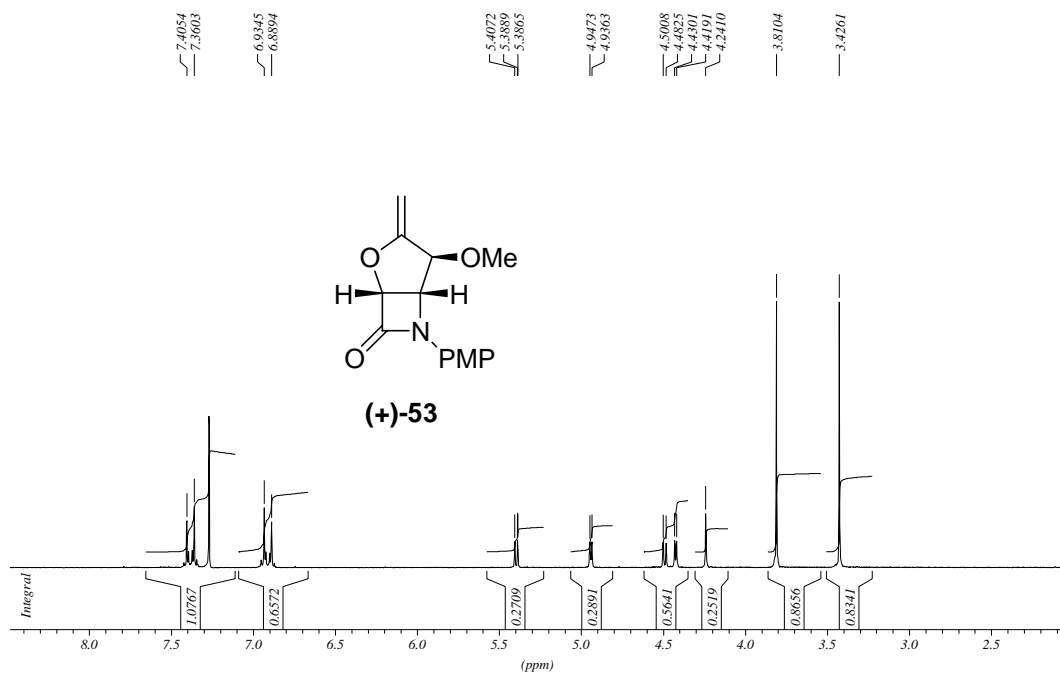
Q09TM1603B



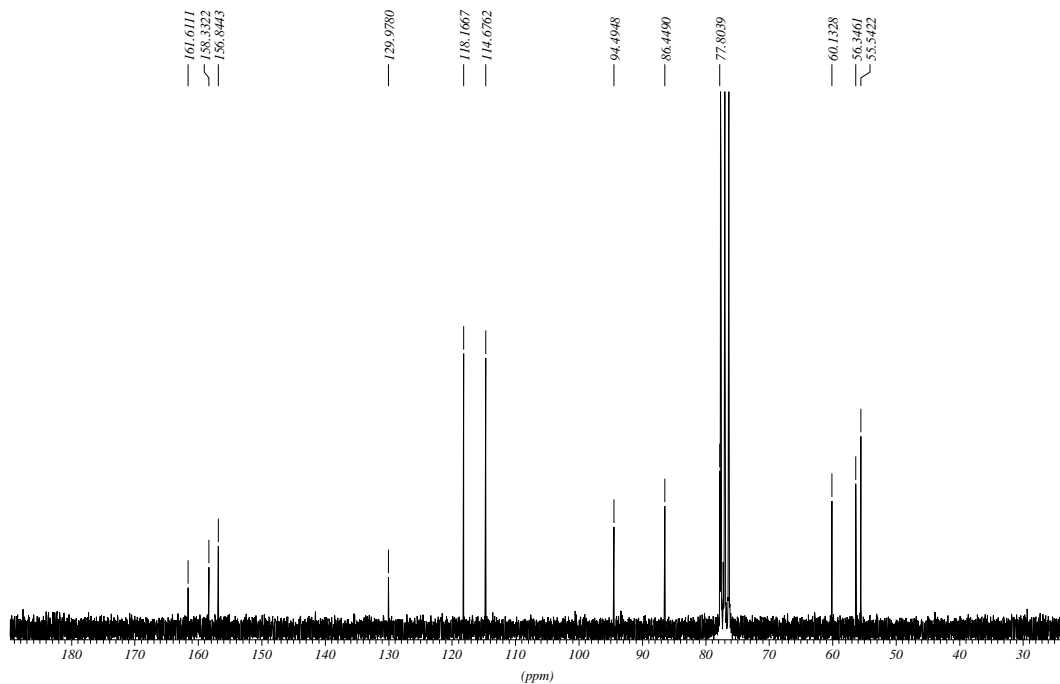
Q09TM1603B



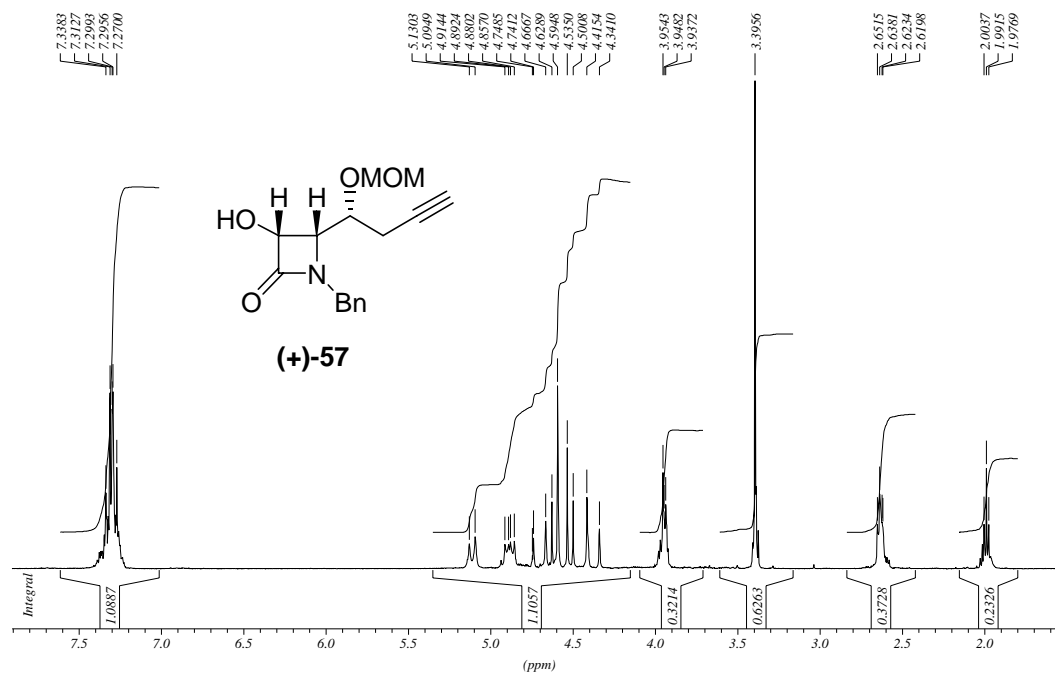
Q09TM1632B



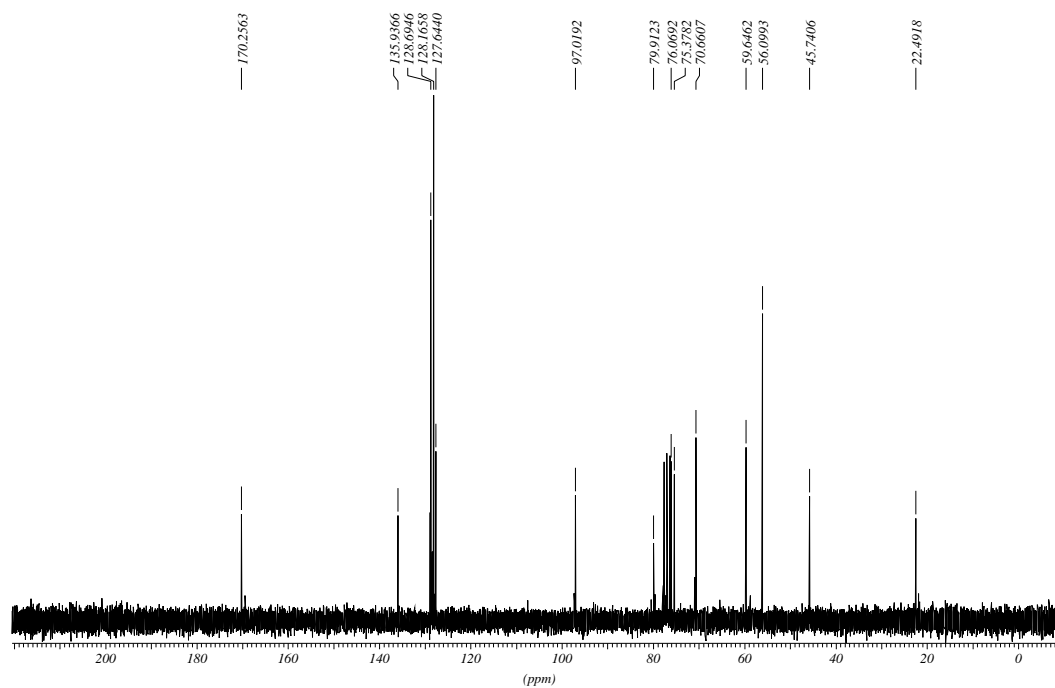
Q24TM1632B



Q09TM1085B



Q09TM1085B





Chemical structure of (+)-59 is shown above the spectrum. The structure is a bicyclic compound with a benzyl group (Bn) on the nitrogen, a methoxymethyl group (OMOM) on the adjacent carbon, and a vinyl group on the other side.

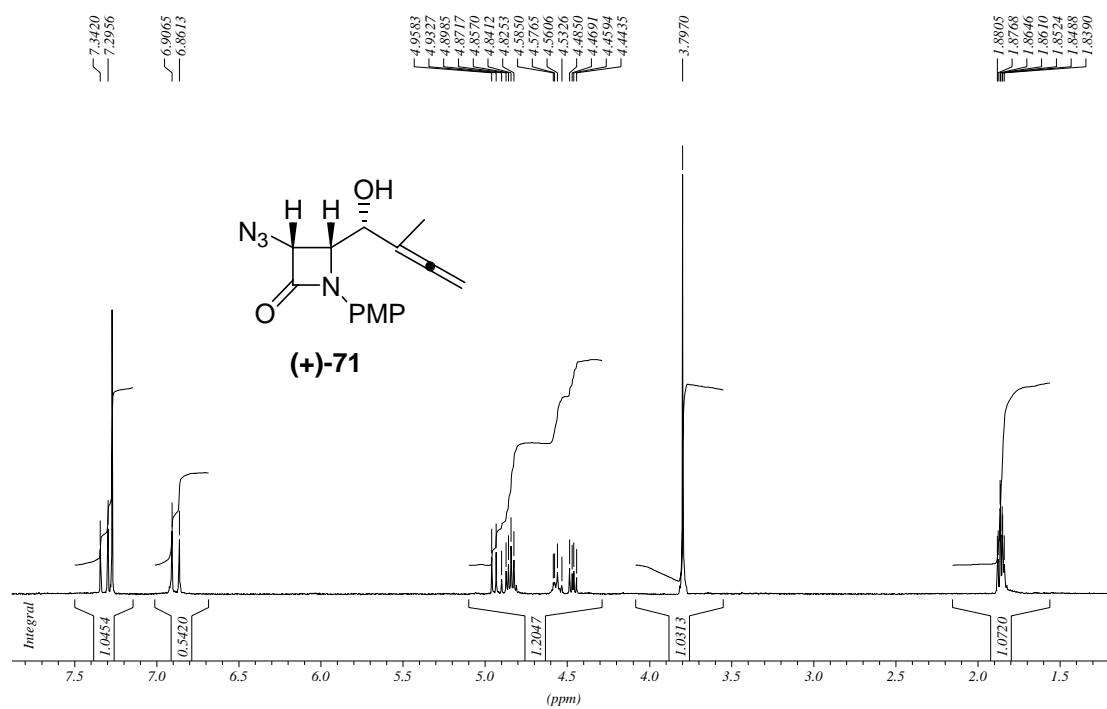
**(+)-59**

<sup>1</sup>H NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) showing peaks (ppm) and integrations:

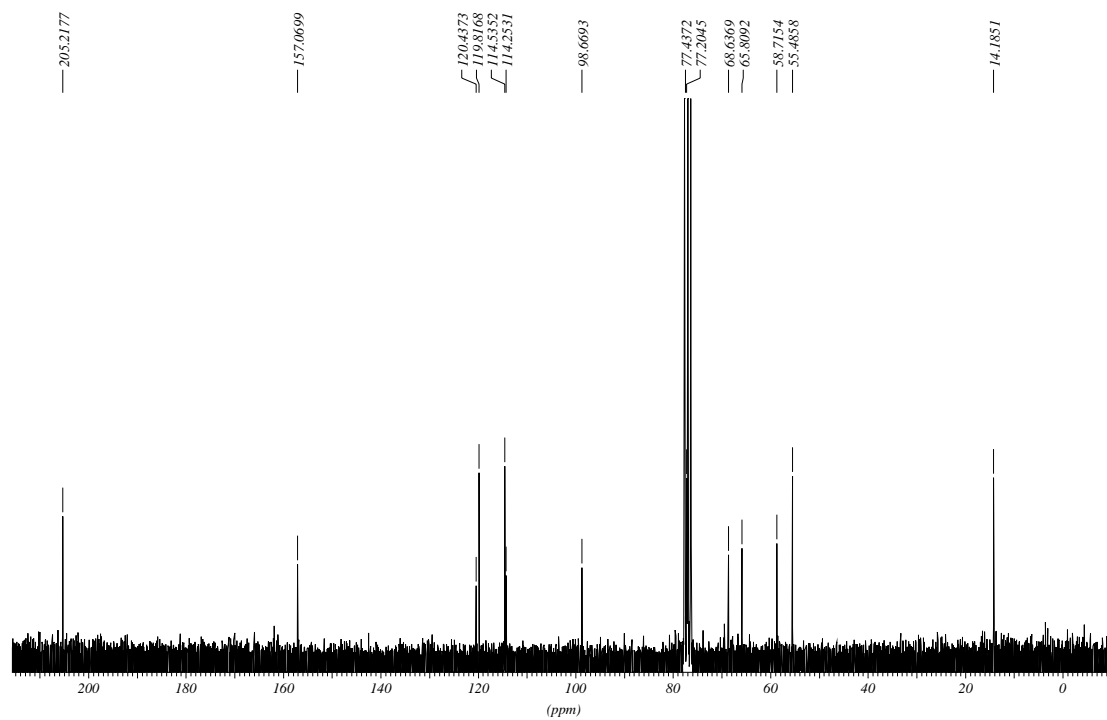
- 7.3920, 7.3664, 7.3627, 7.3554, 7.3485, 7.3277, 7.3054, 7.2932 (Aromatic region, integration 1.0748)
- 5.1266, 5.0608, 5.0352, 4.6472, 4.6172, 4.5979, 4.5326, 4.5228, 4.4484, 4.4337, 4.4252, 4.3471, 4.2727 (Allylic region, integration 0.1723)
- 3.9921, 3.8665, 3.8555, 3.8458, 3.8043, 3.7982, 3.7983, 3.7809, 3.7726, 3.7677, 3.7616, 3.3273 (Methoxy and methylene region, integration 0.6802)
- 2.5514, 2.5477, 2.5383, 2.5385, 2.4982, 2.4661 (Methyl region, integration 0.4309)
- 2.04355 (Methyl region, integration 0.2112)

Chemical shift values (ppm): 167.3581, 153.3115, 134.7872, 129.0825, 128.5184, 126.2996, 95.6301, 90.5883, 77.9731, 69.4478, 55.7467, 54.7031, 45.0143, 28.2176.

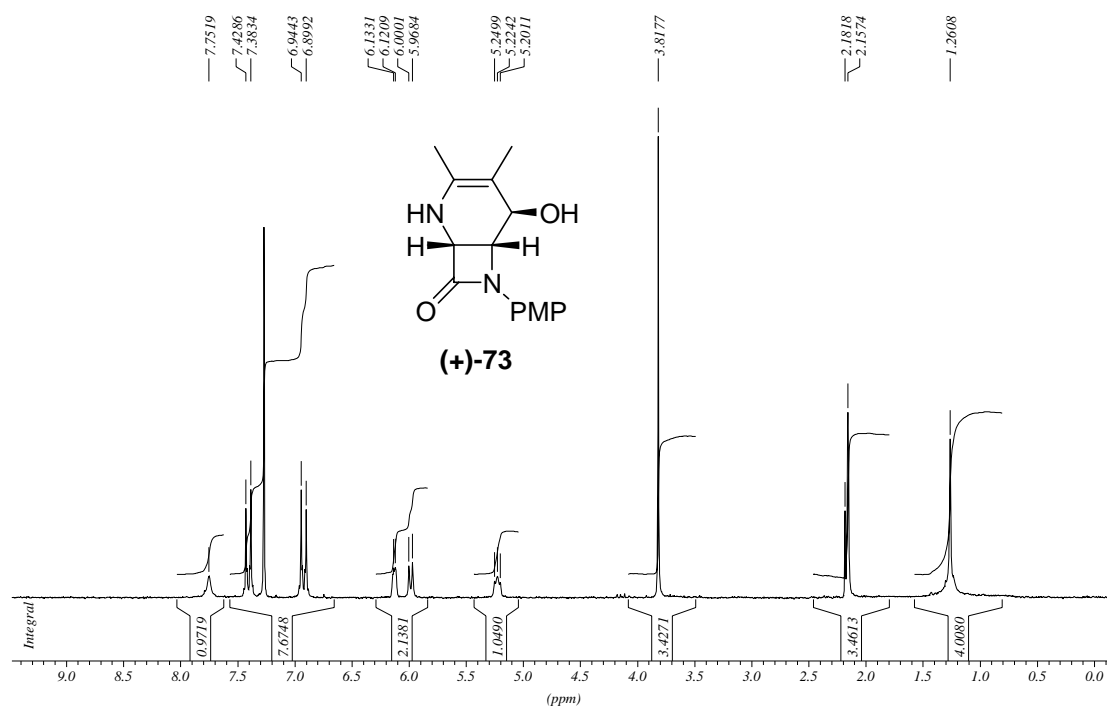
Q09TM44B



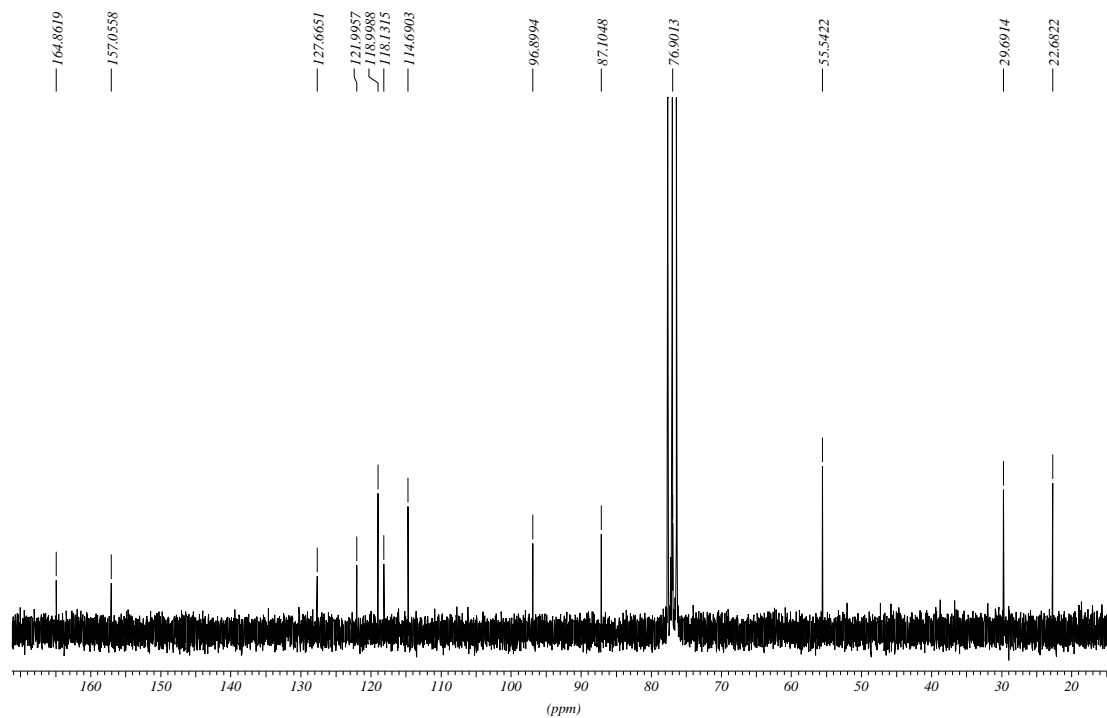
Q09TM44B



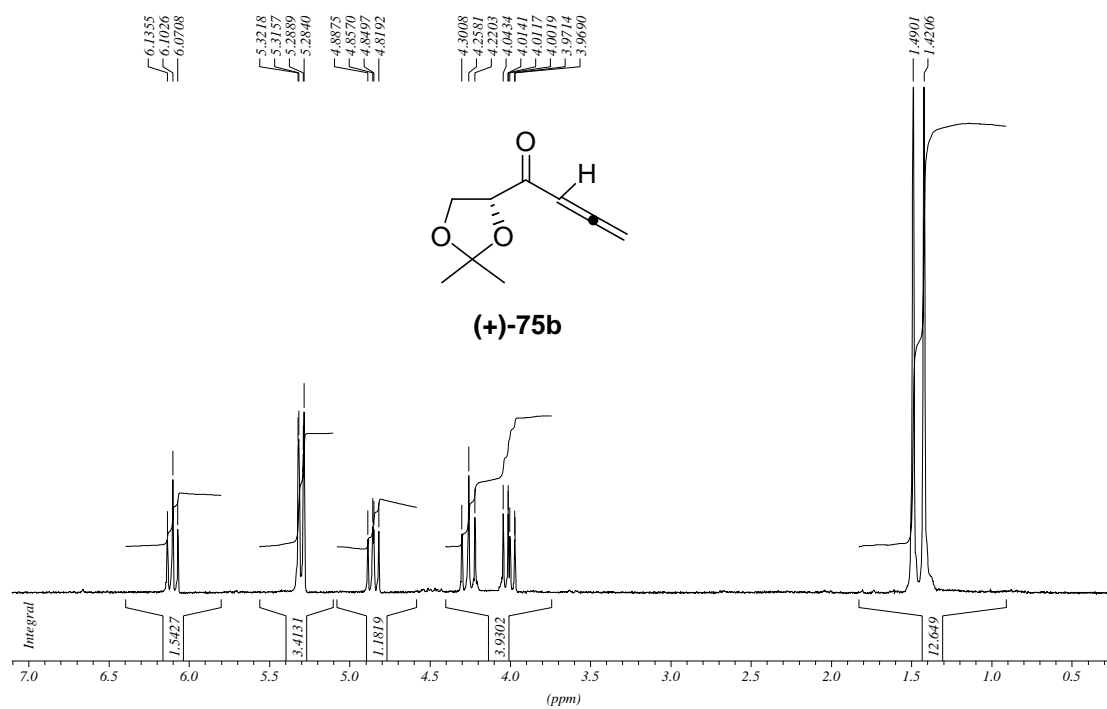
Q09TM67B



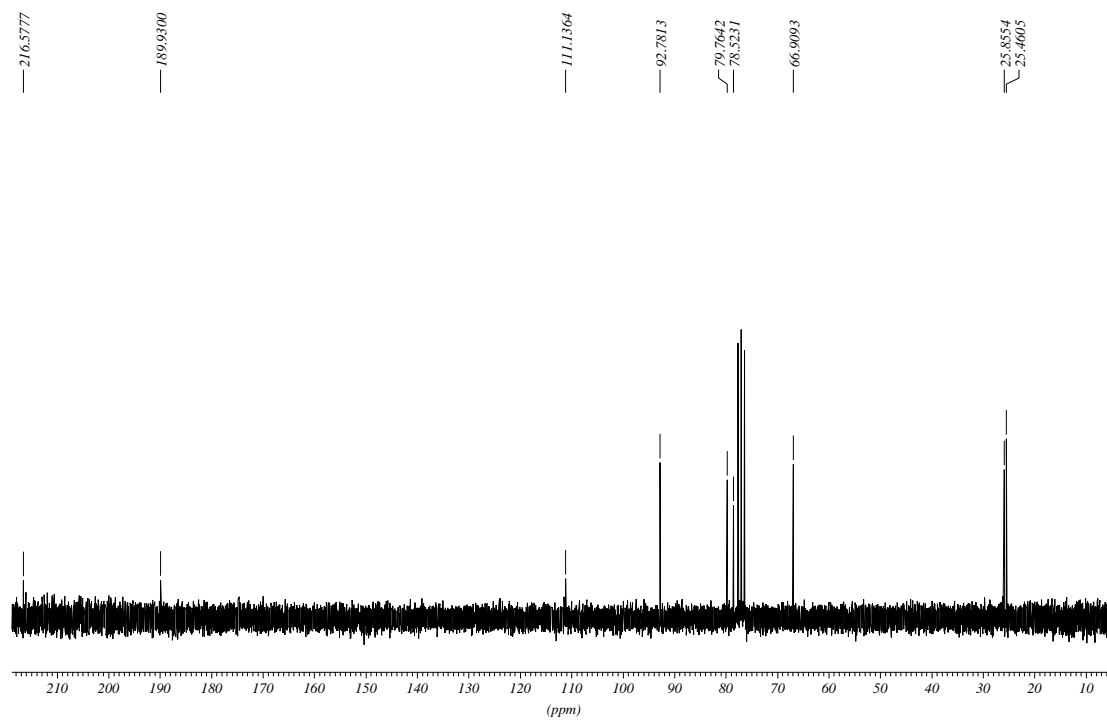
Q09TM33B



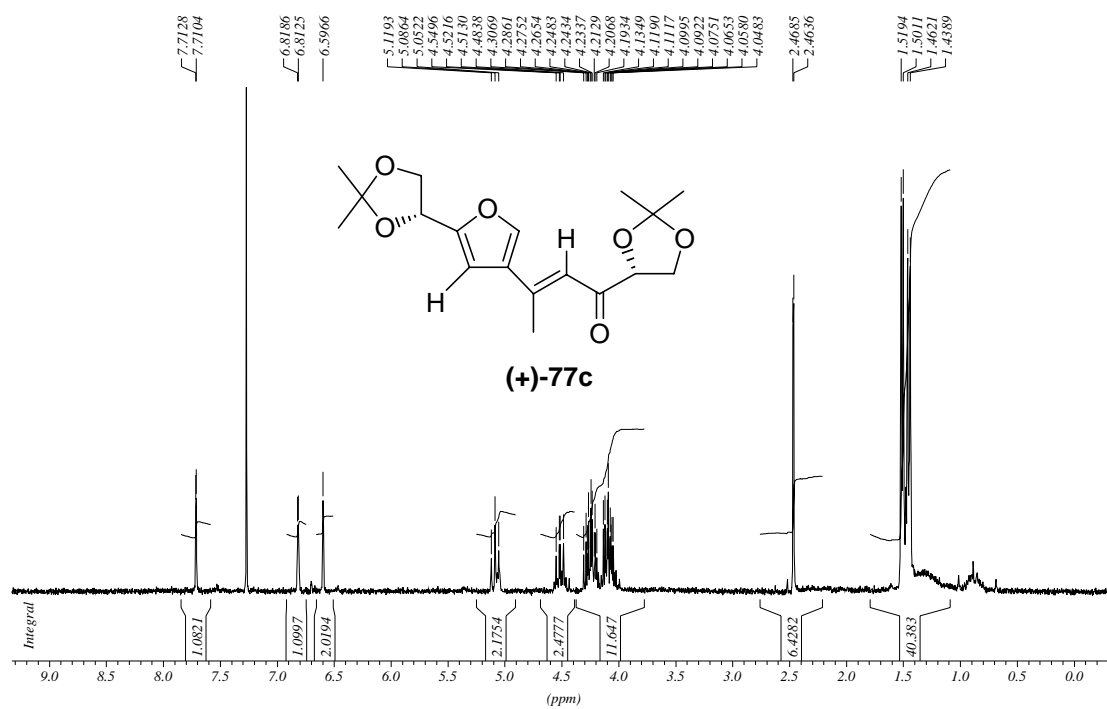
Q09TM557B



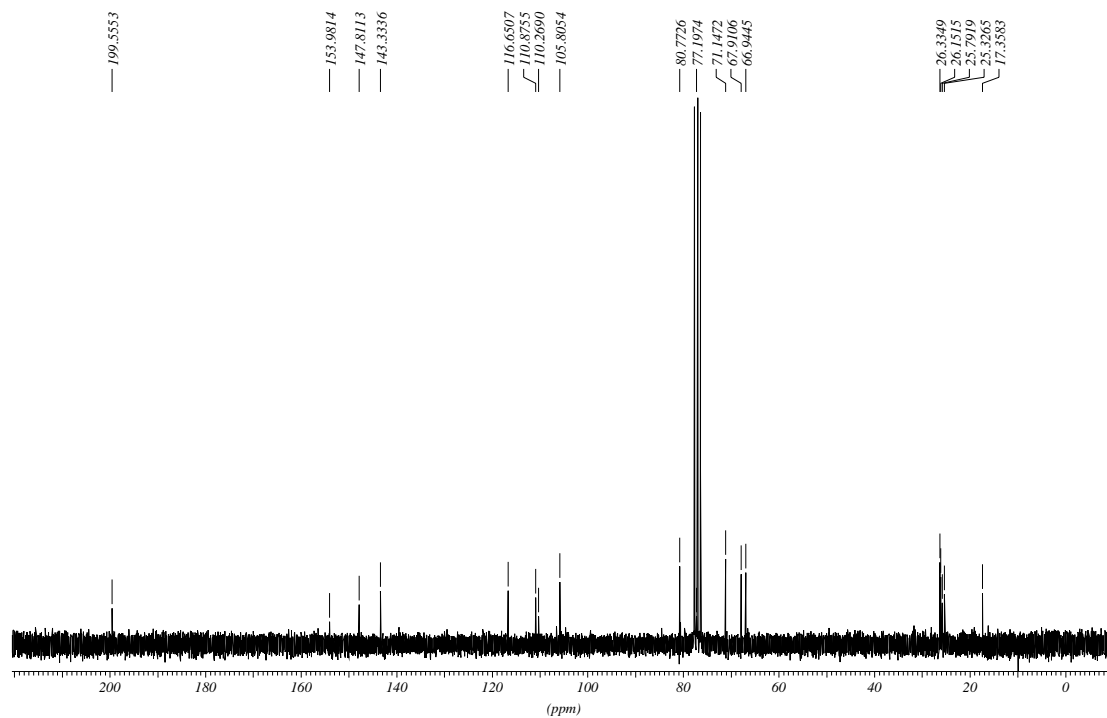
Q09TM557B

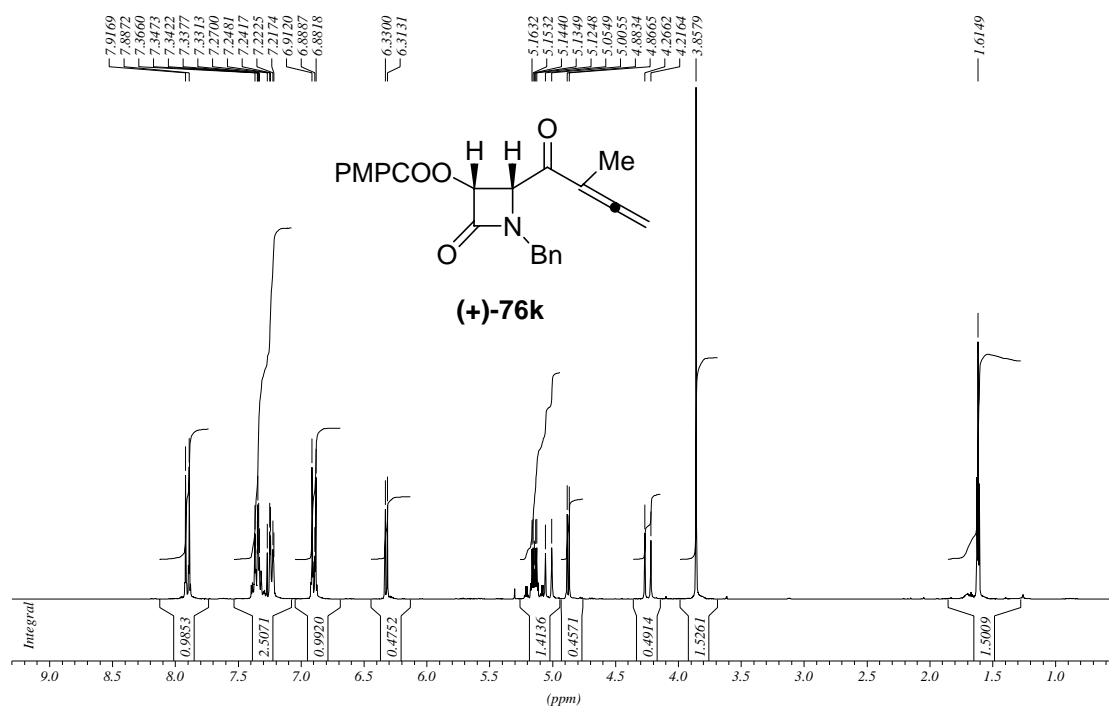


Q09TM562B

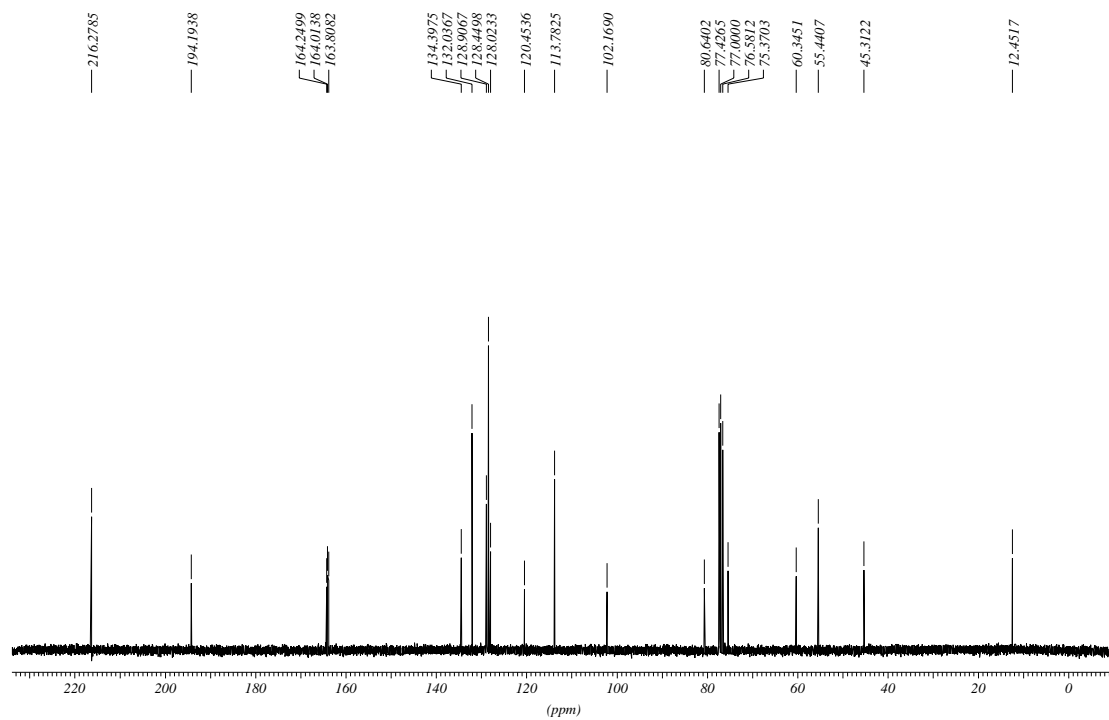


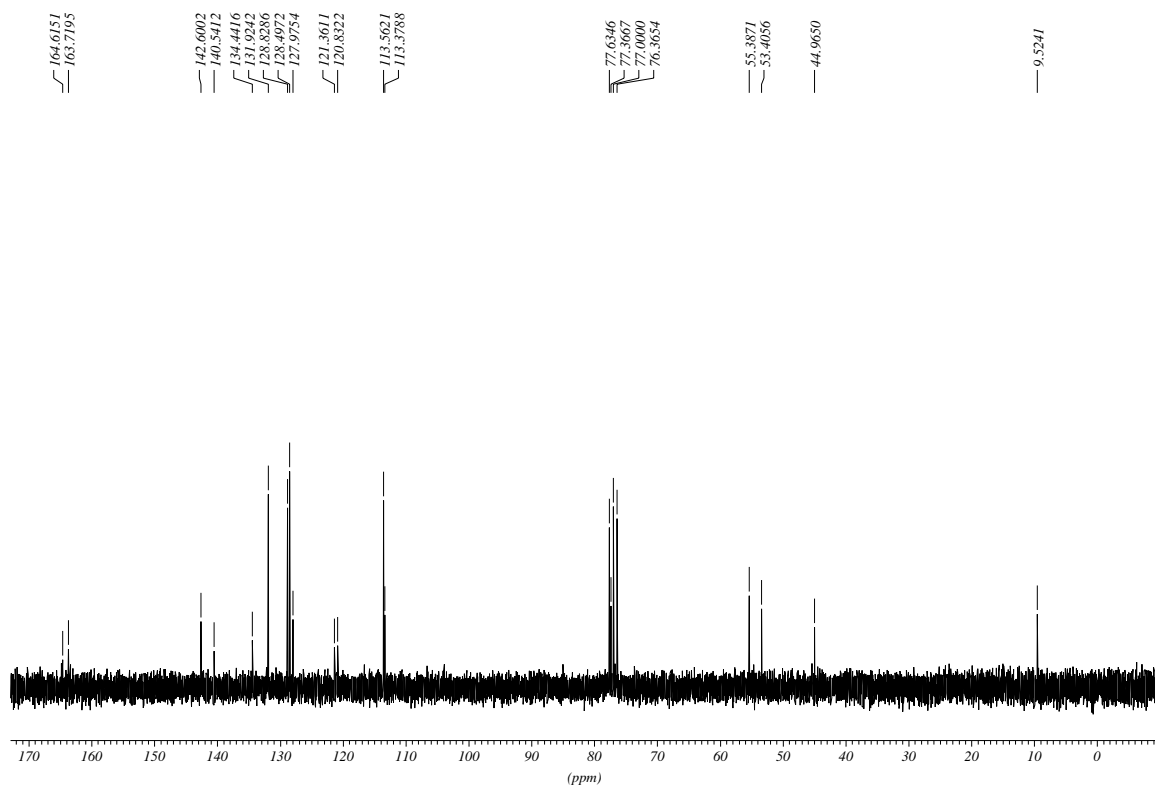
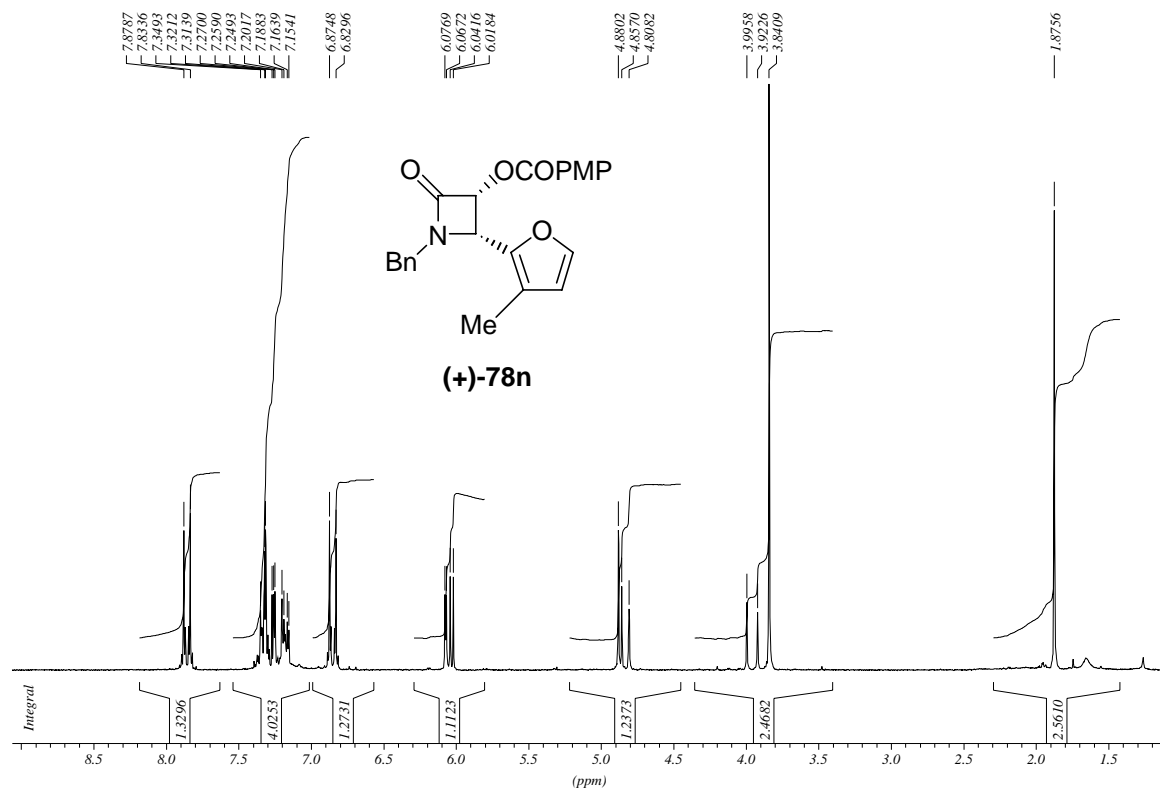
Q09TM562B



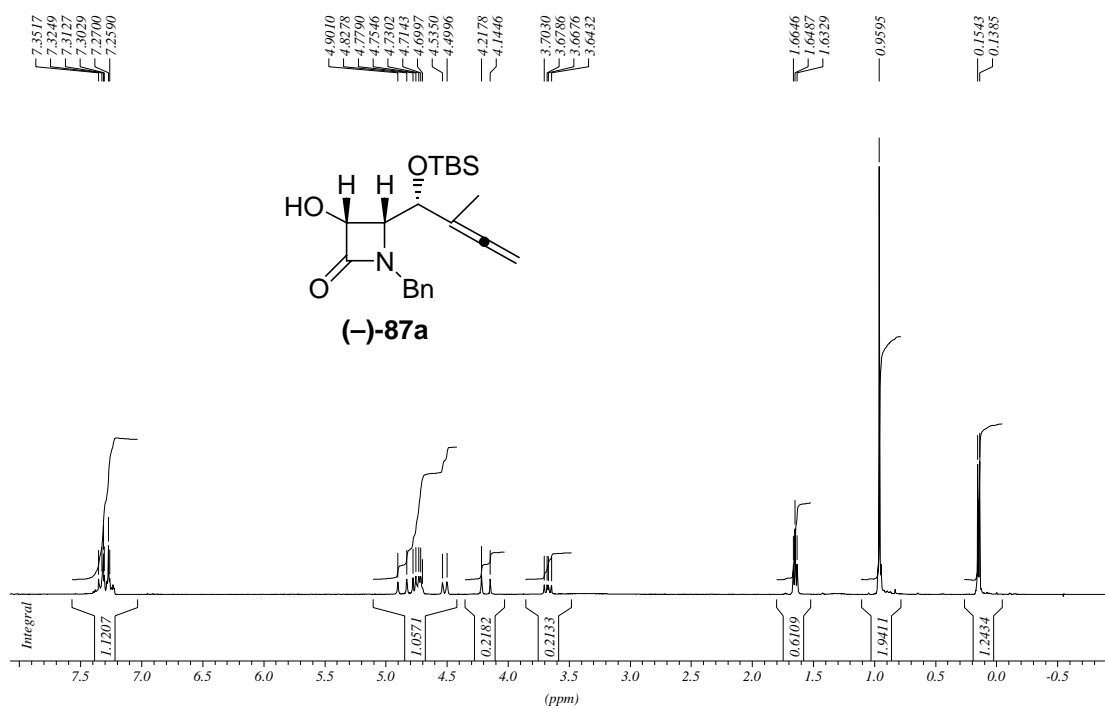


Q09TME385B

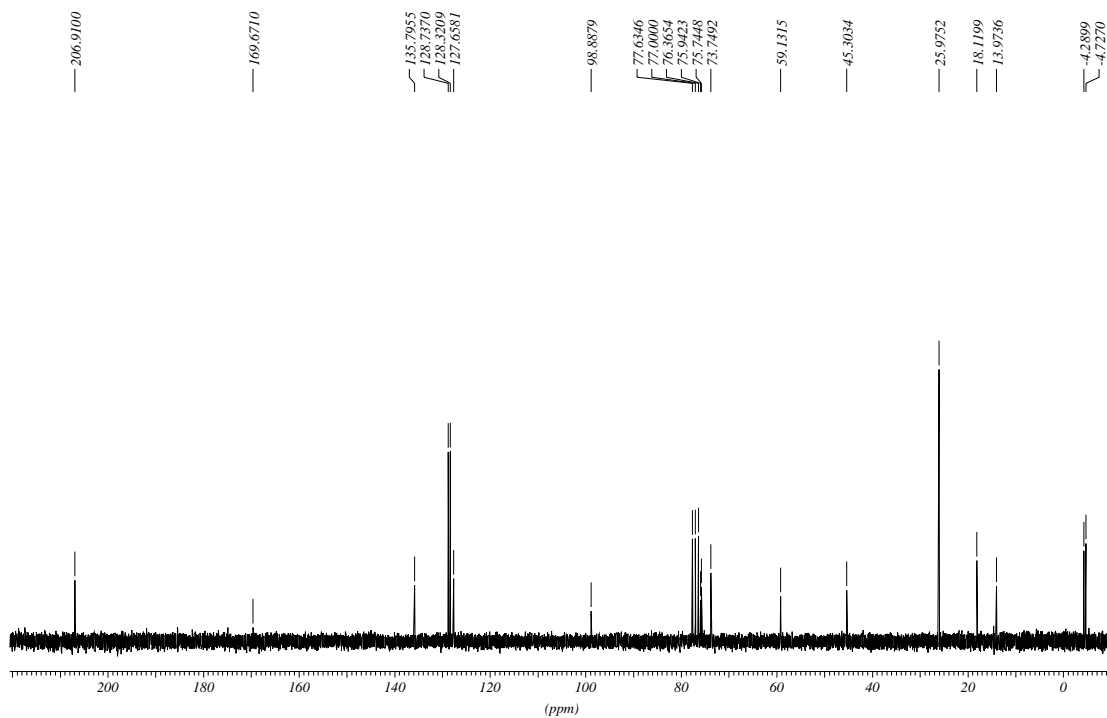




Q09TM84B

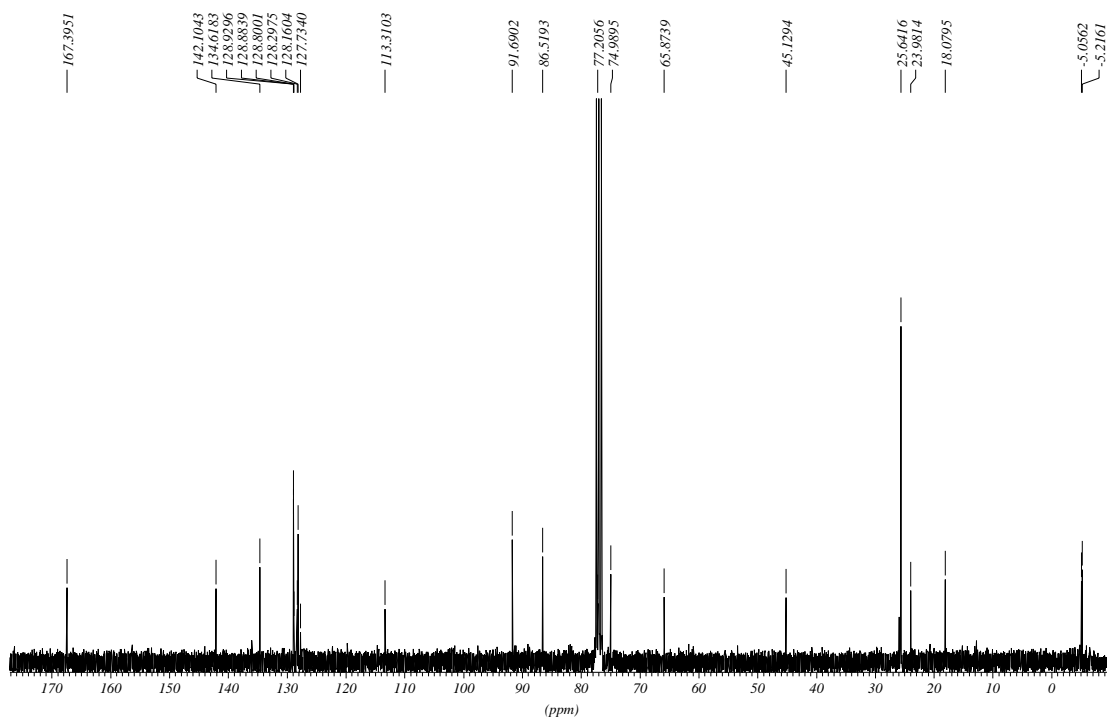
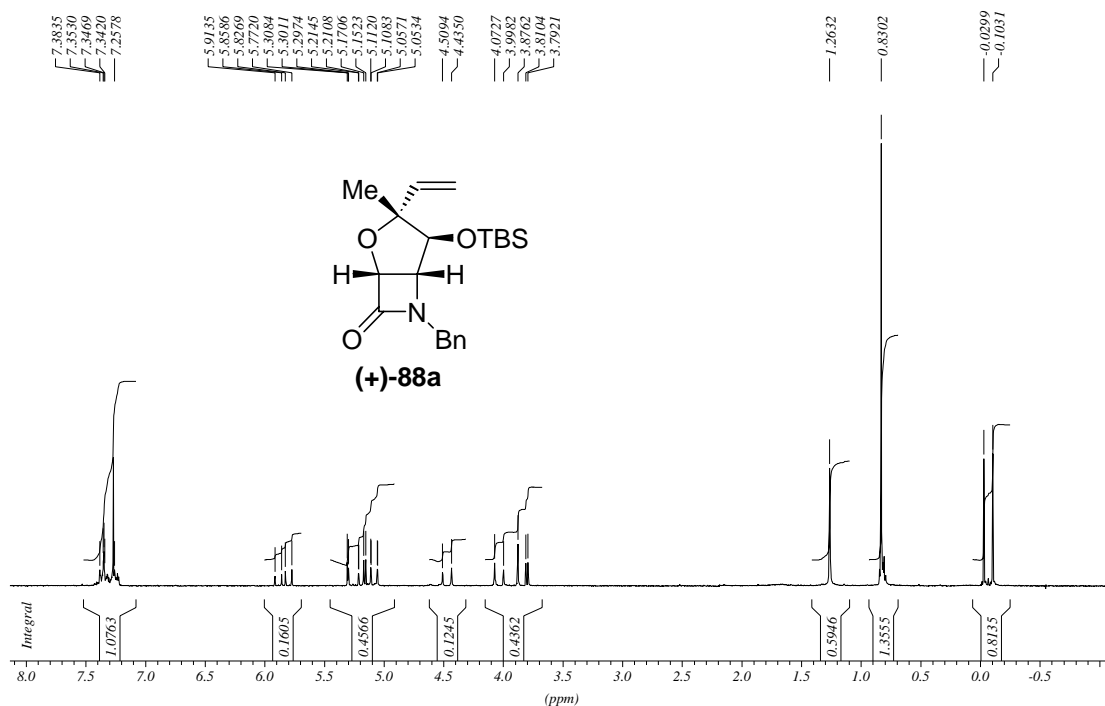


Q09TM84B

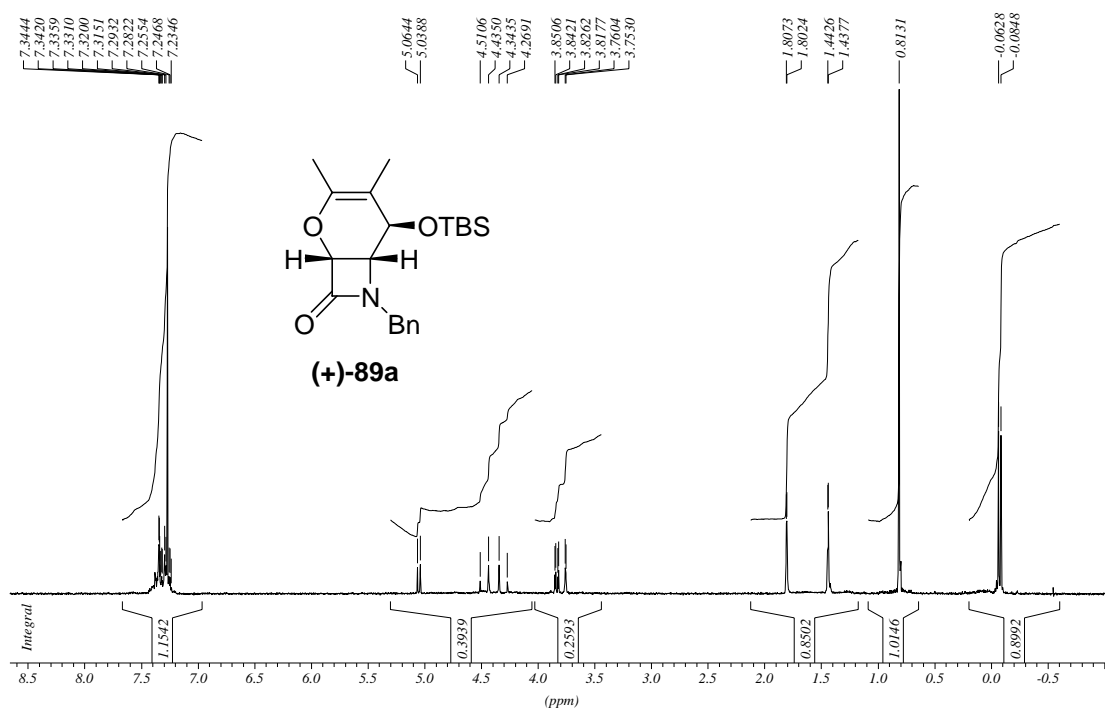




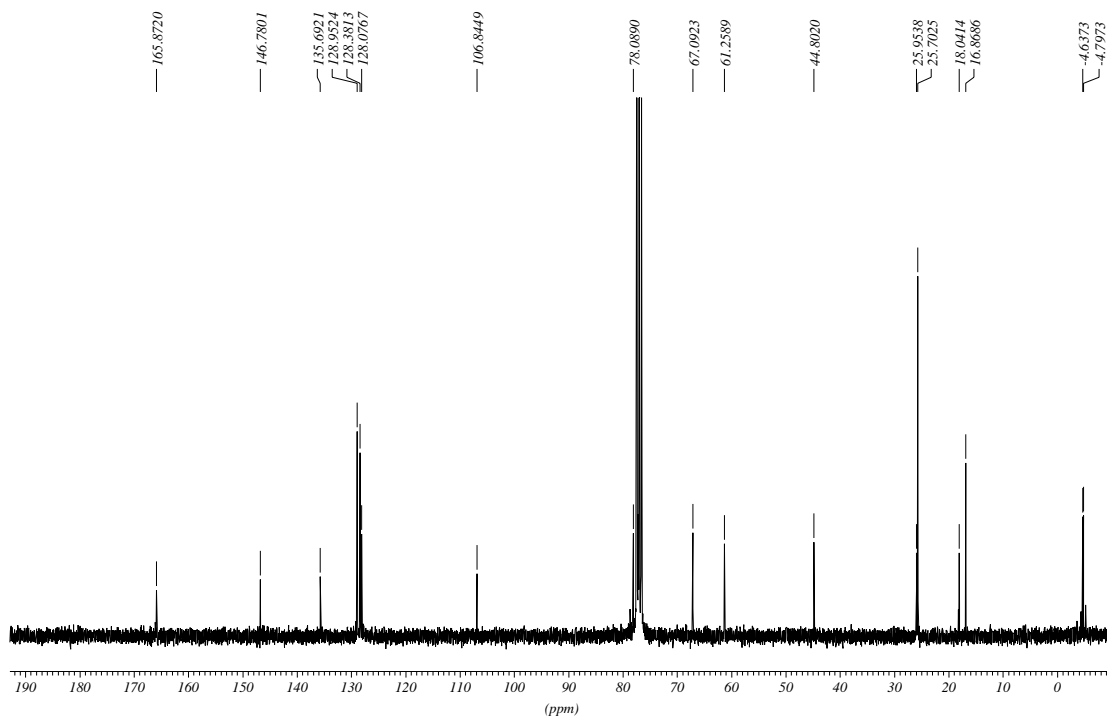
Q09TM128B



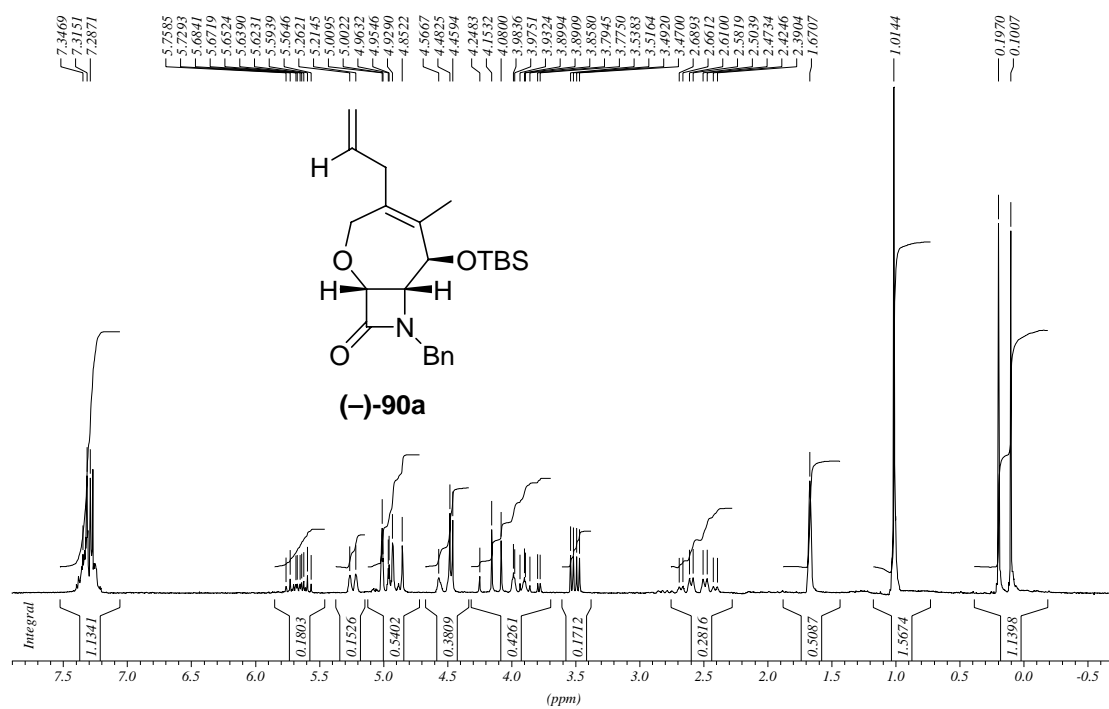
Q09TM1239BC



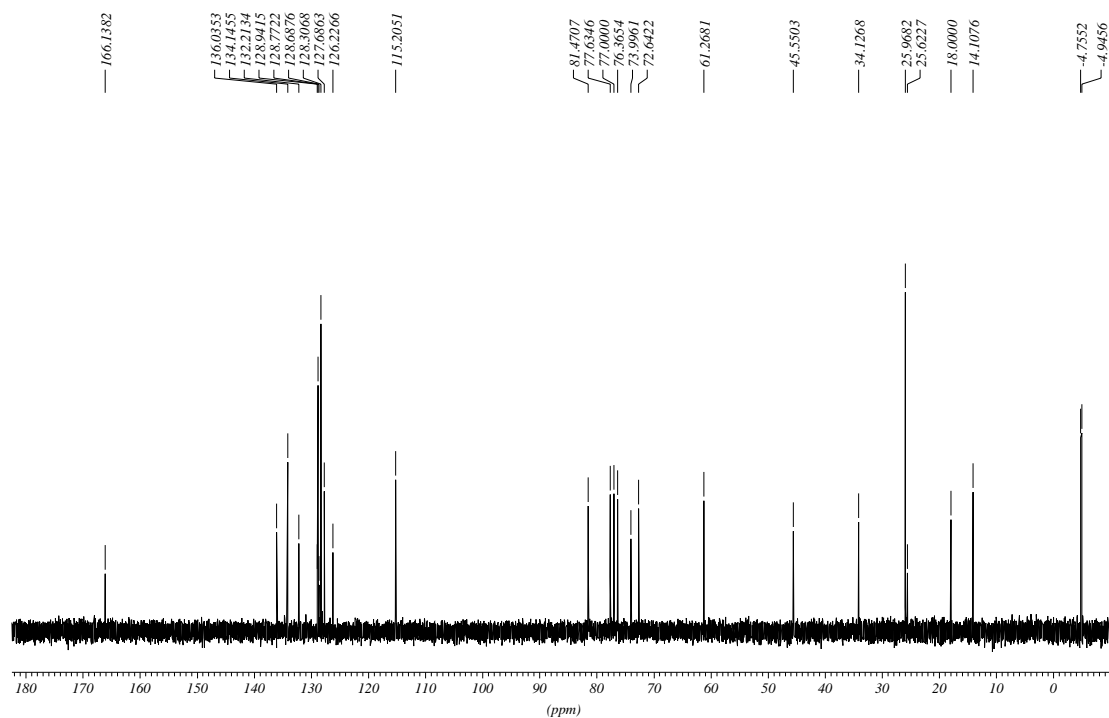
Q09TM1239BC



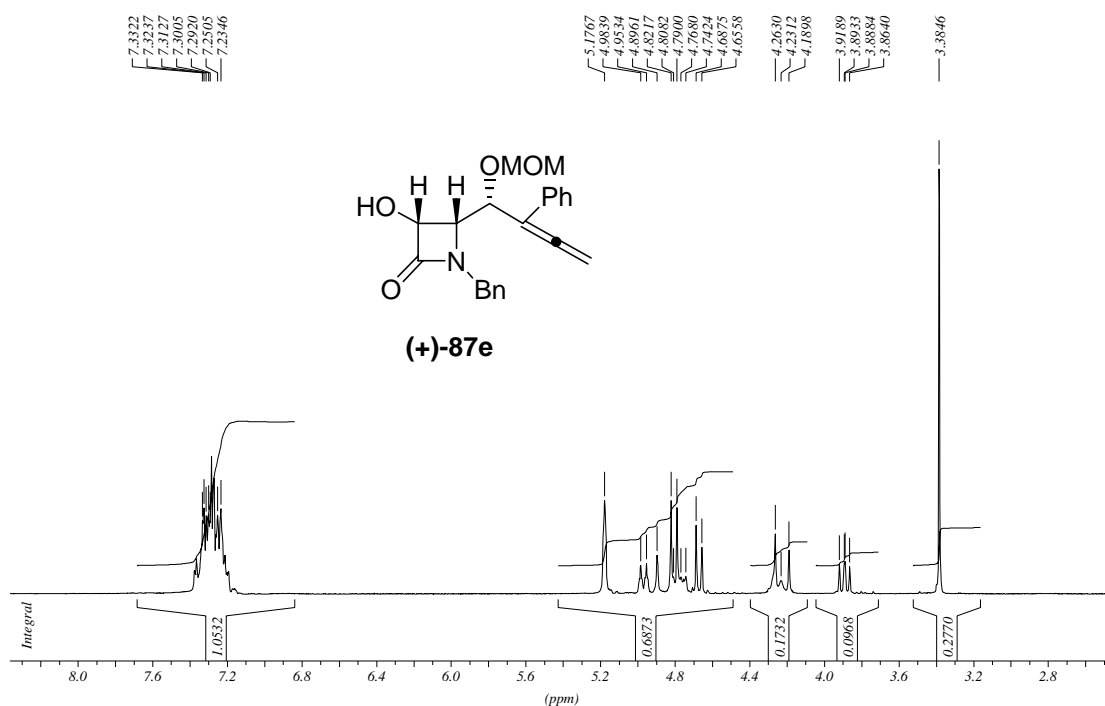
Q09TM127B



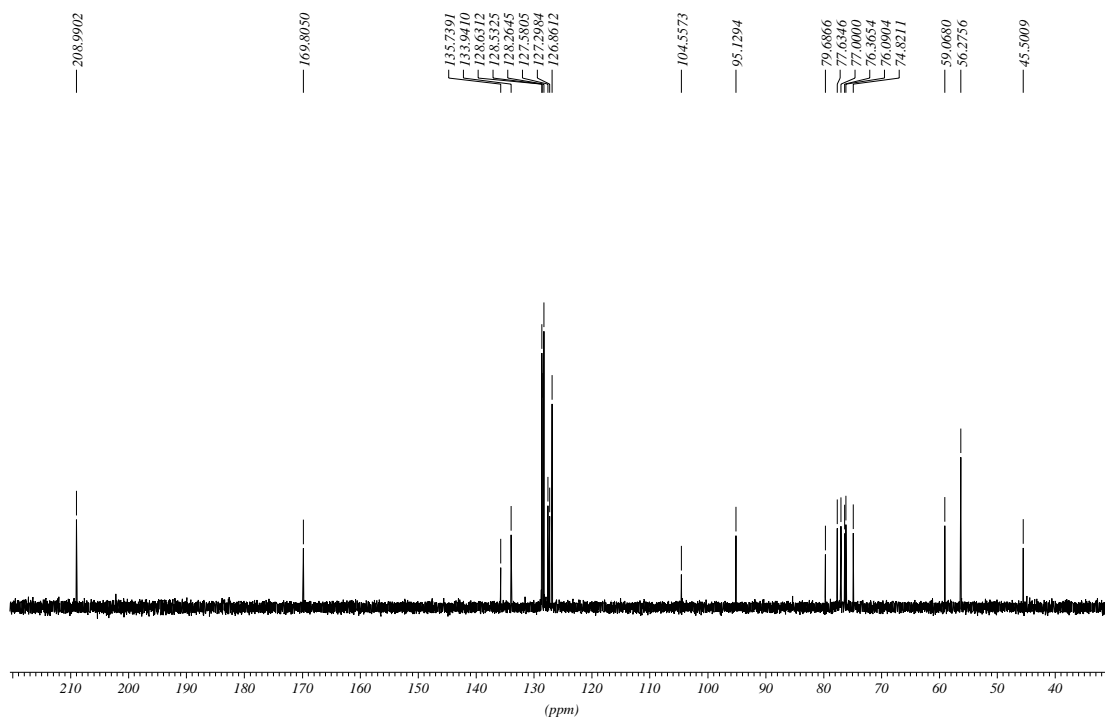
Q09TM127B



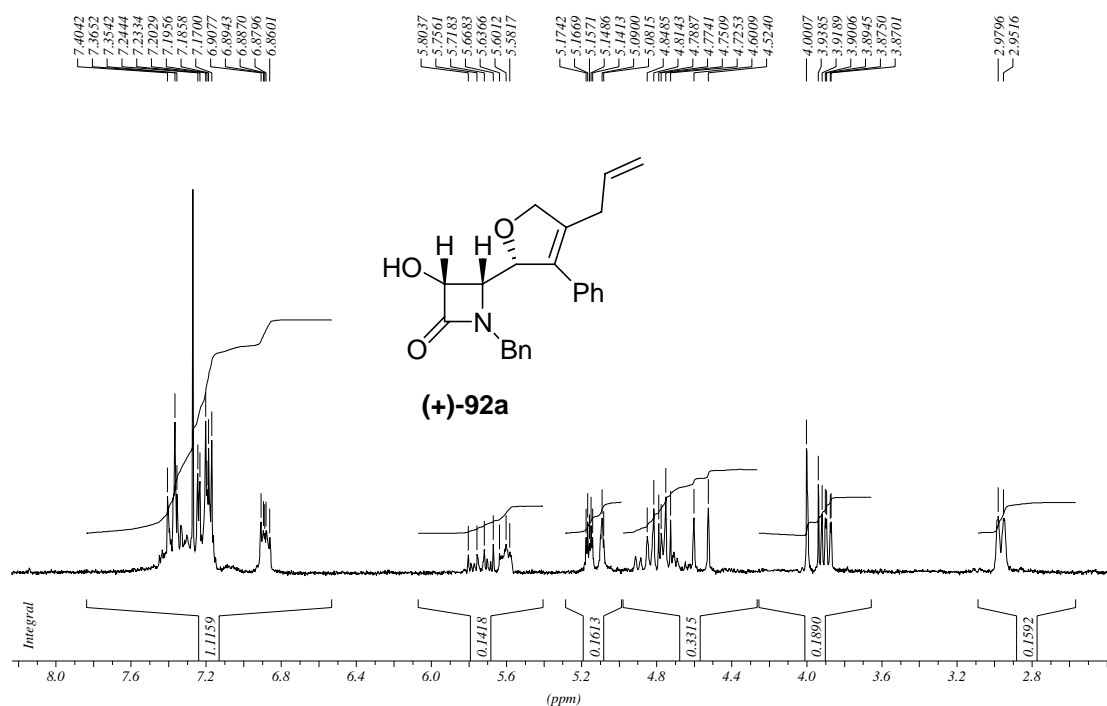
Q09TM489B



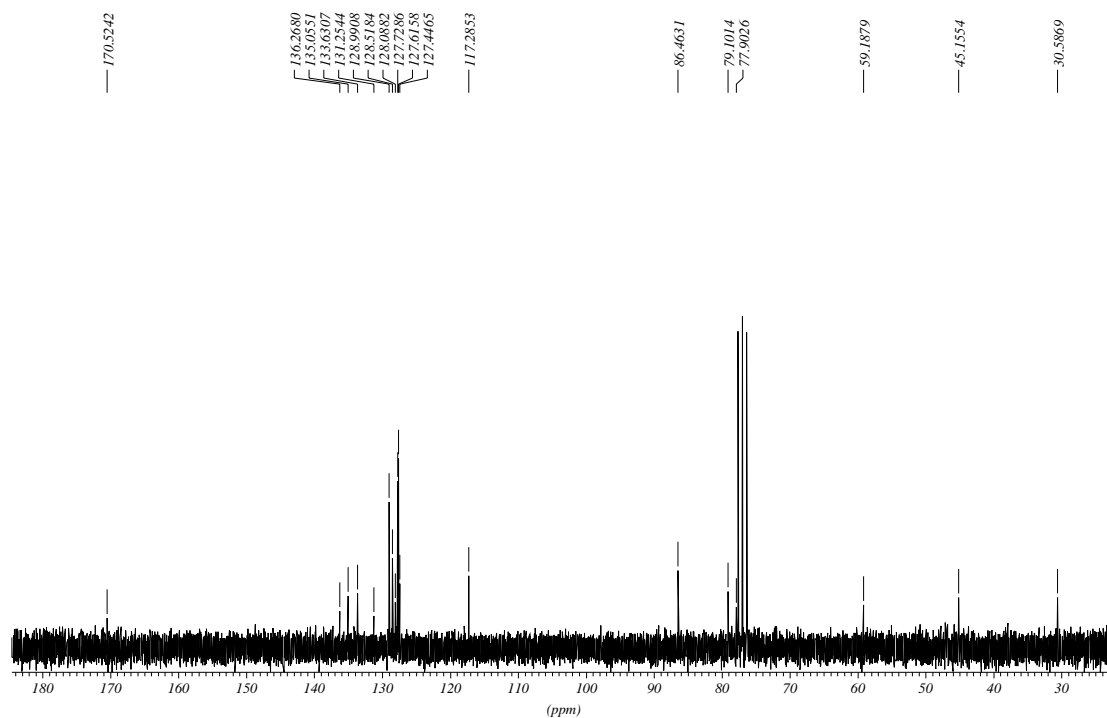
Q09TM489B



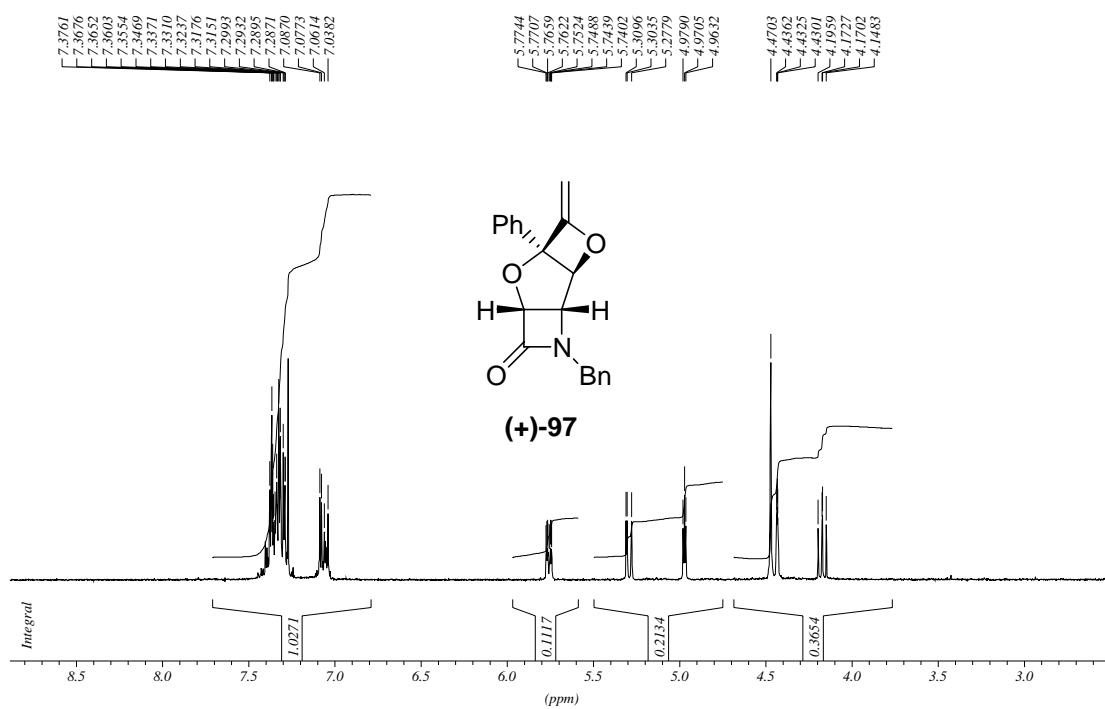
Q09TM493B



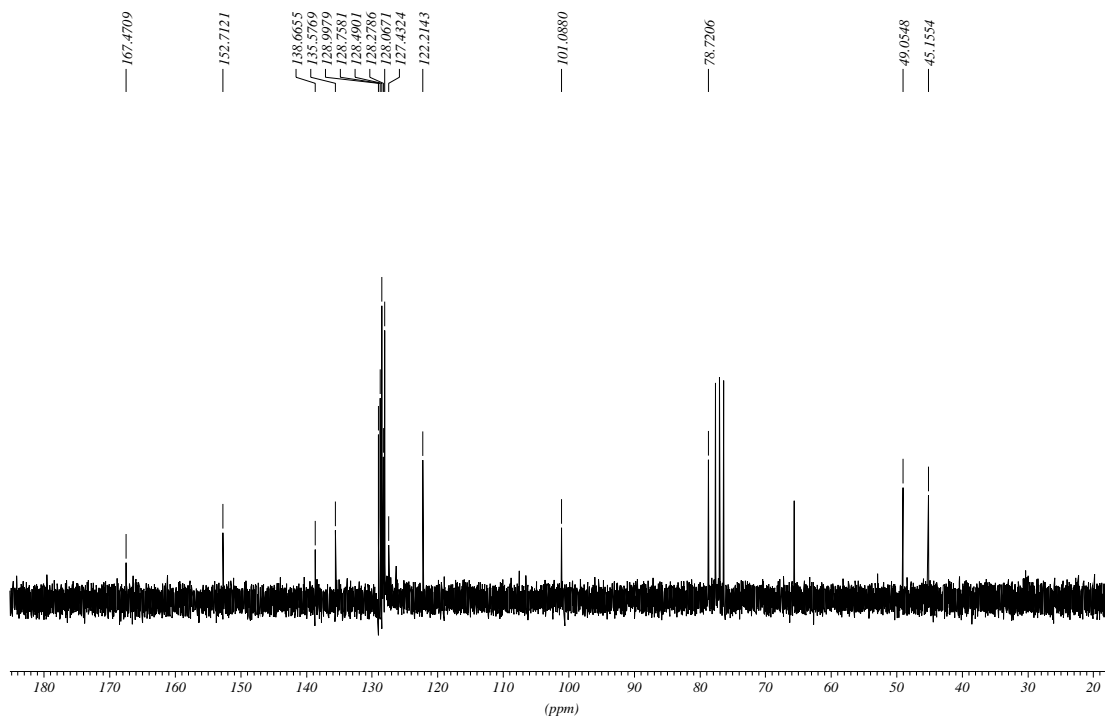
Q09TM493B



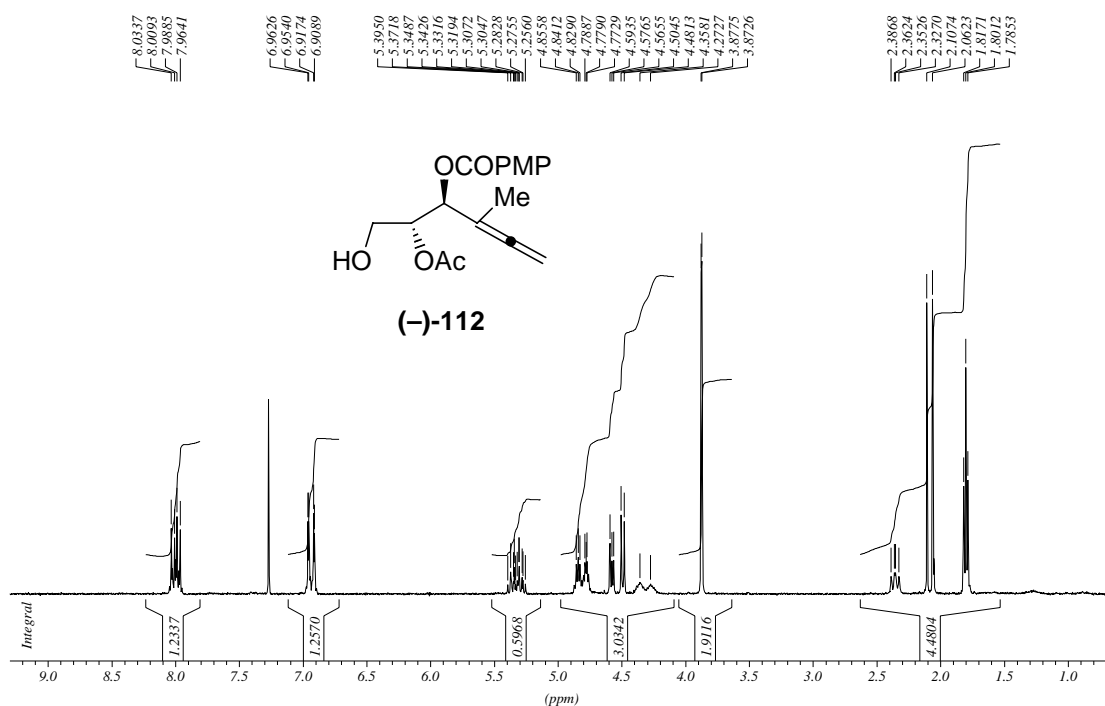
Q09TM1209B



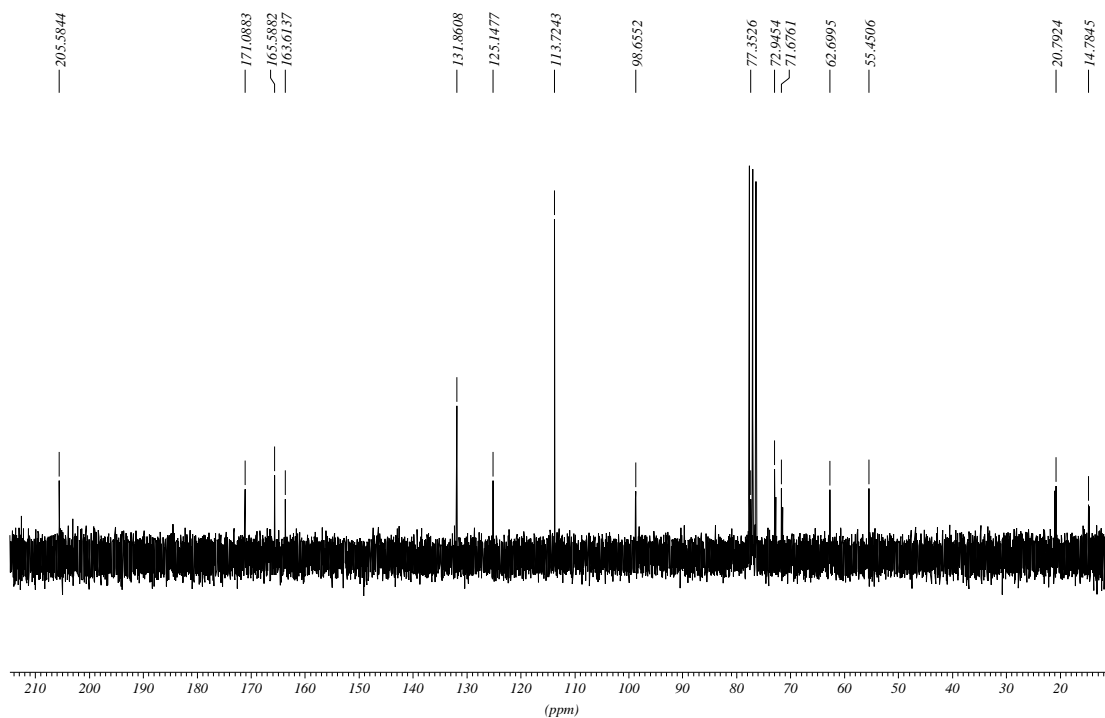
Q09TM1270B



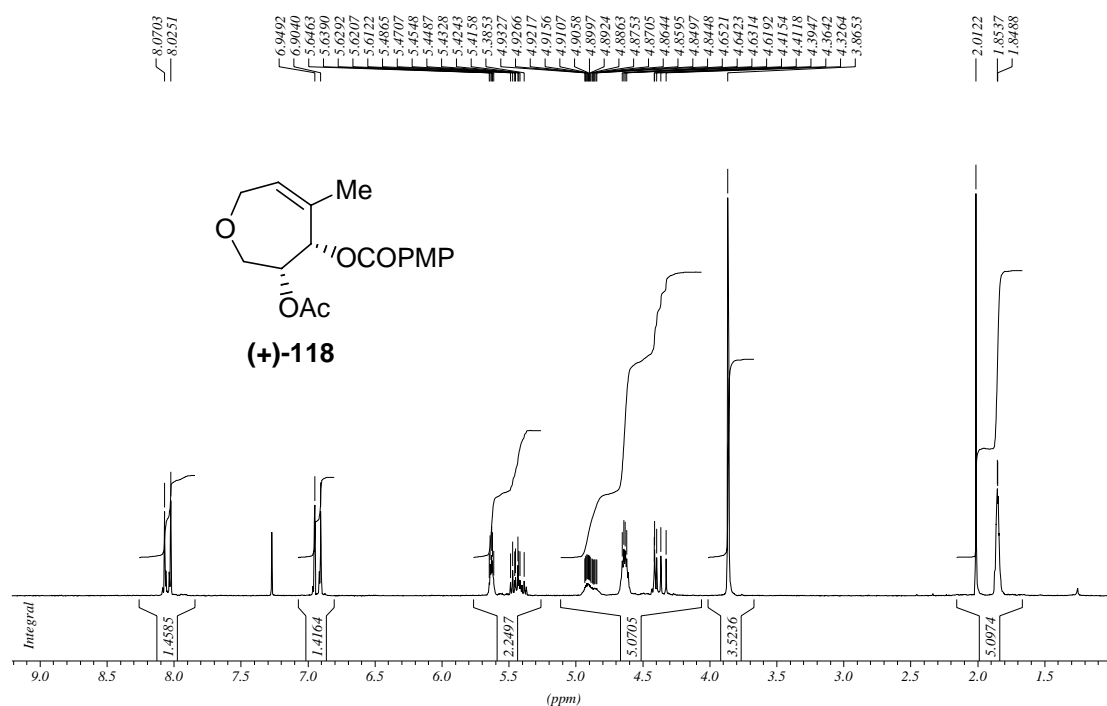
Q09TM581C



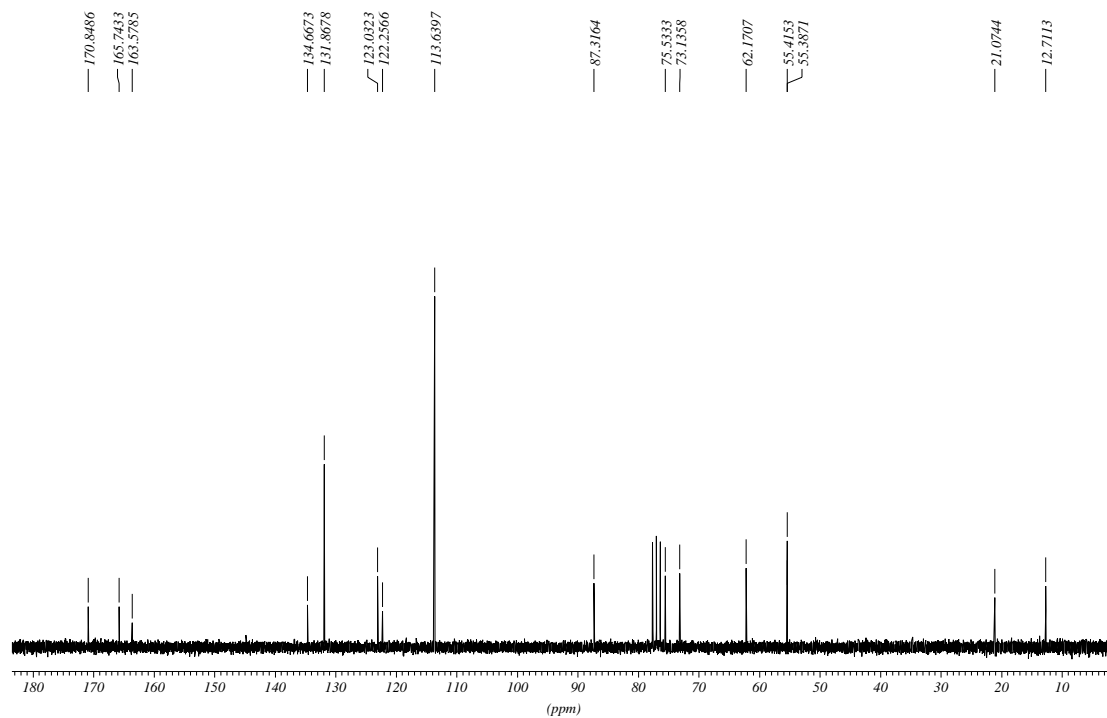
Q09TM581C



Q09TM626B

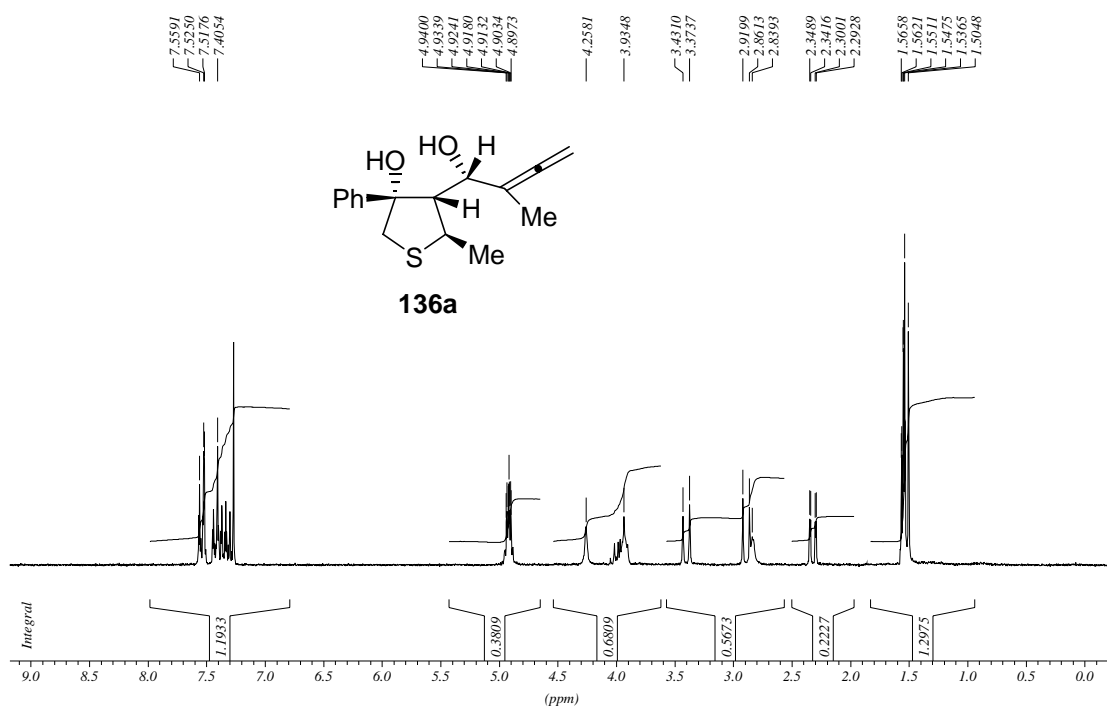


Q09TM626B

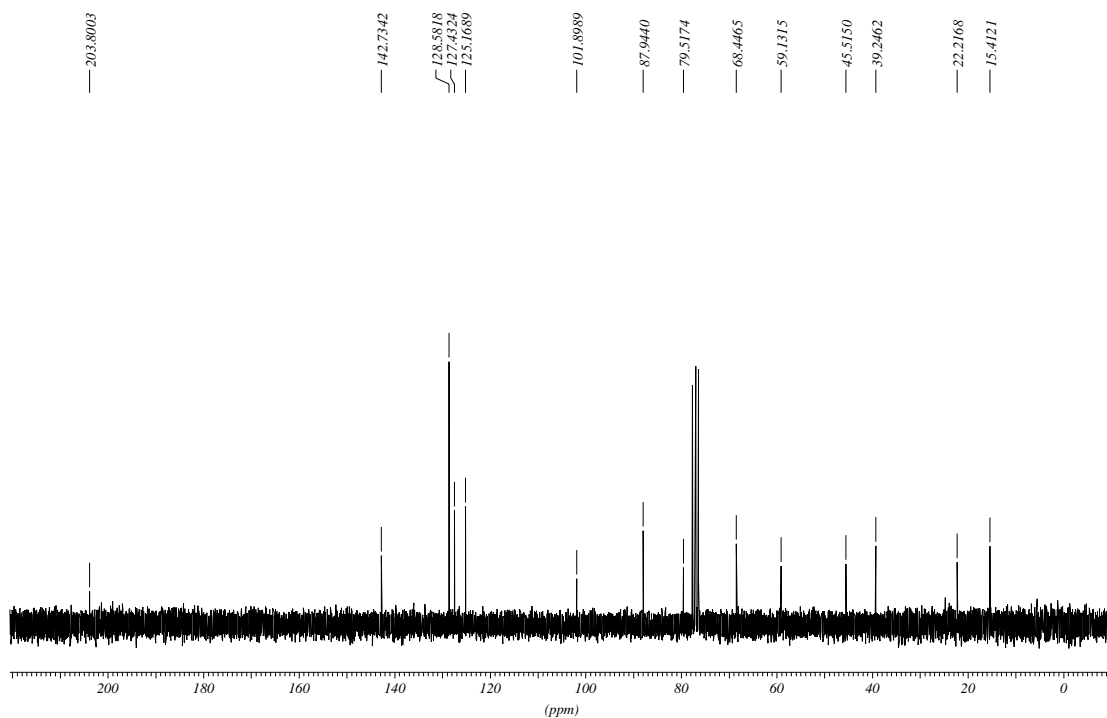




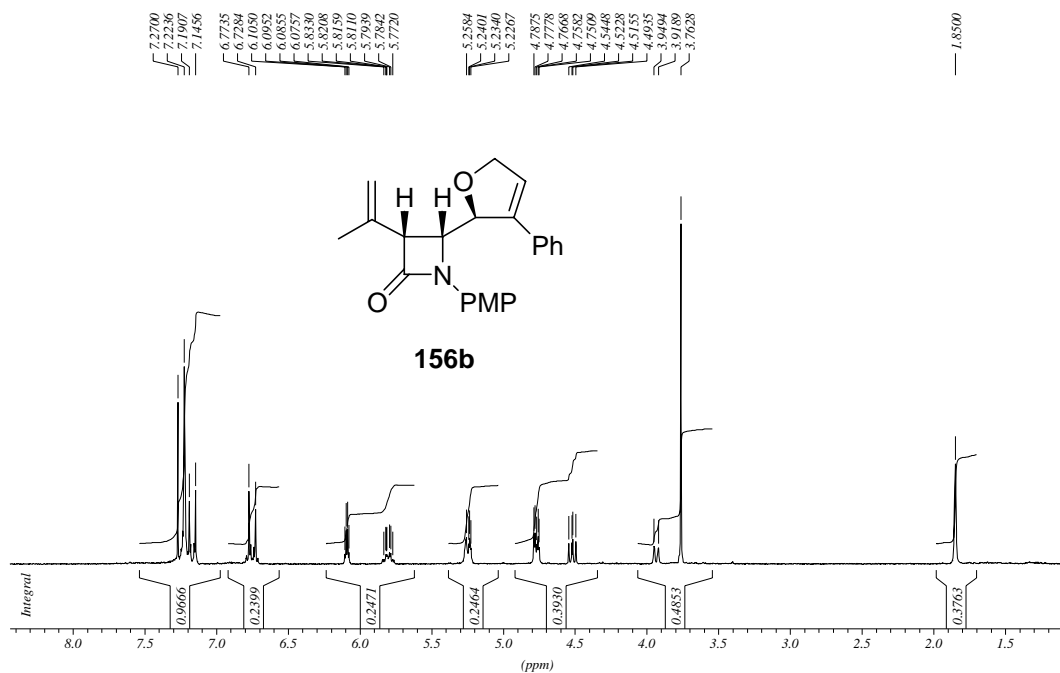
Q09TM1135B



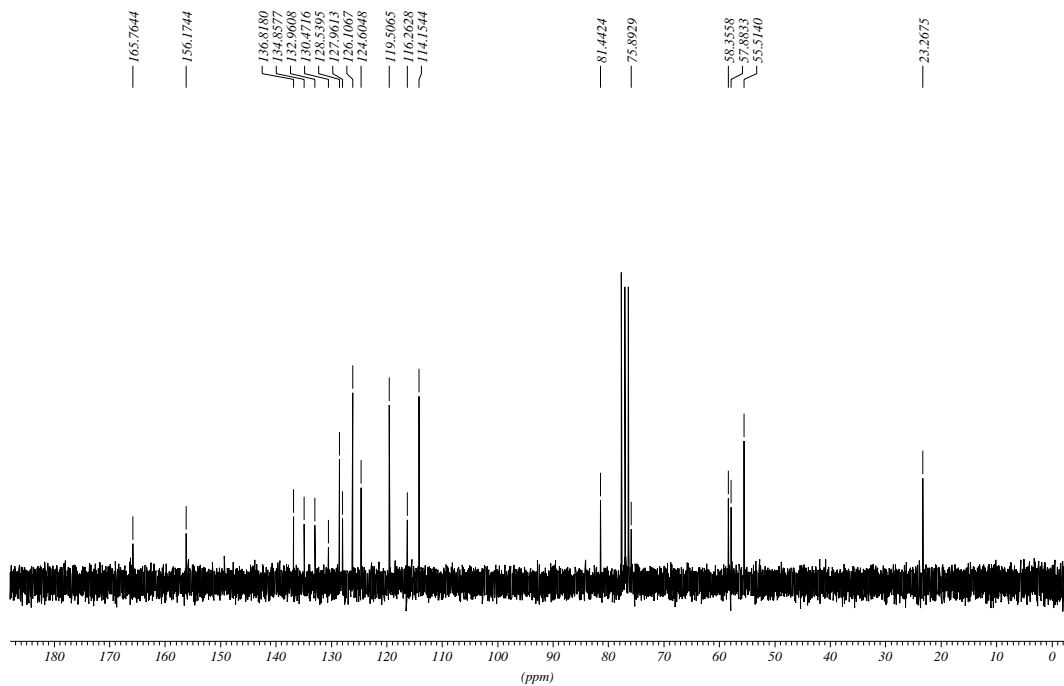
Q09TM1135B



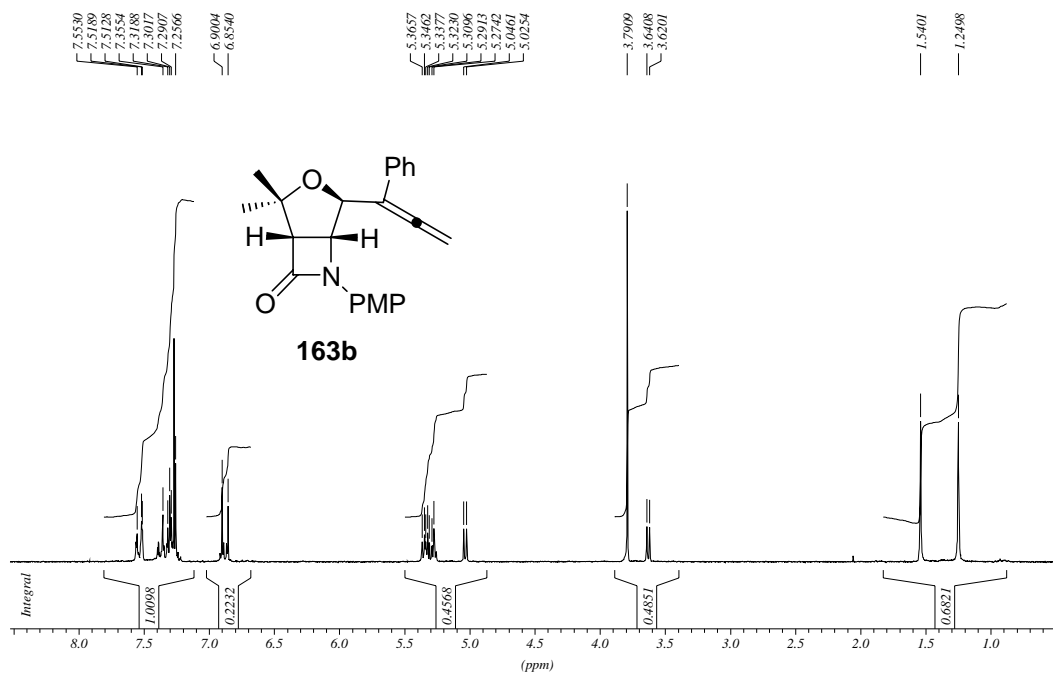
Q09TM1389B



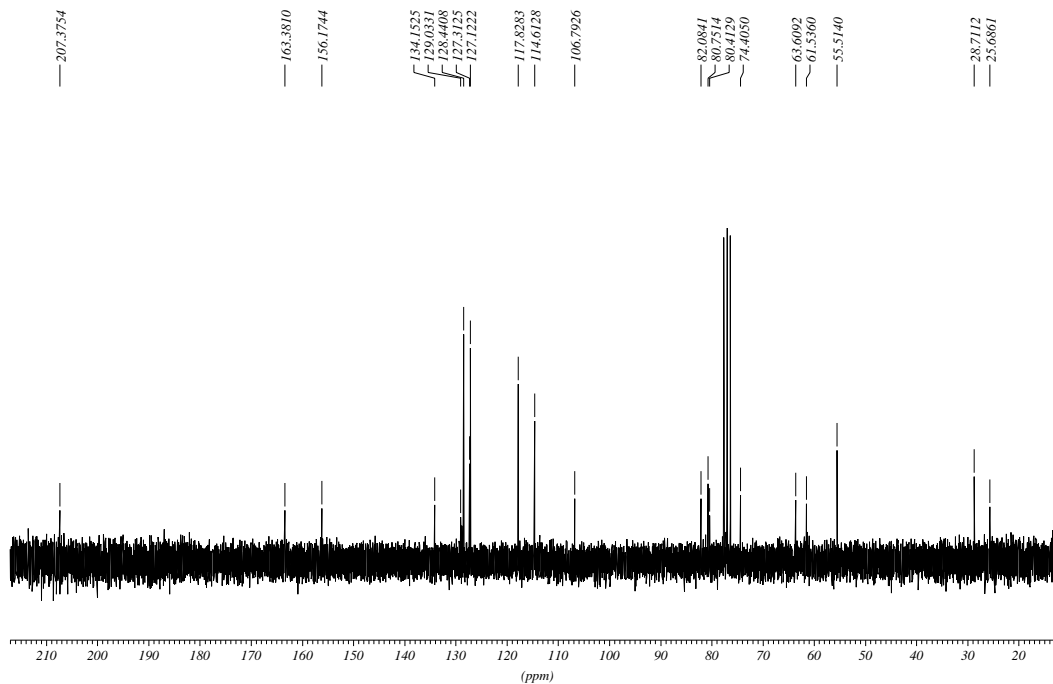
Q09TM1389B



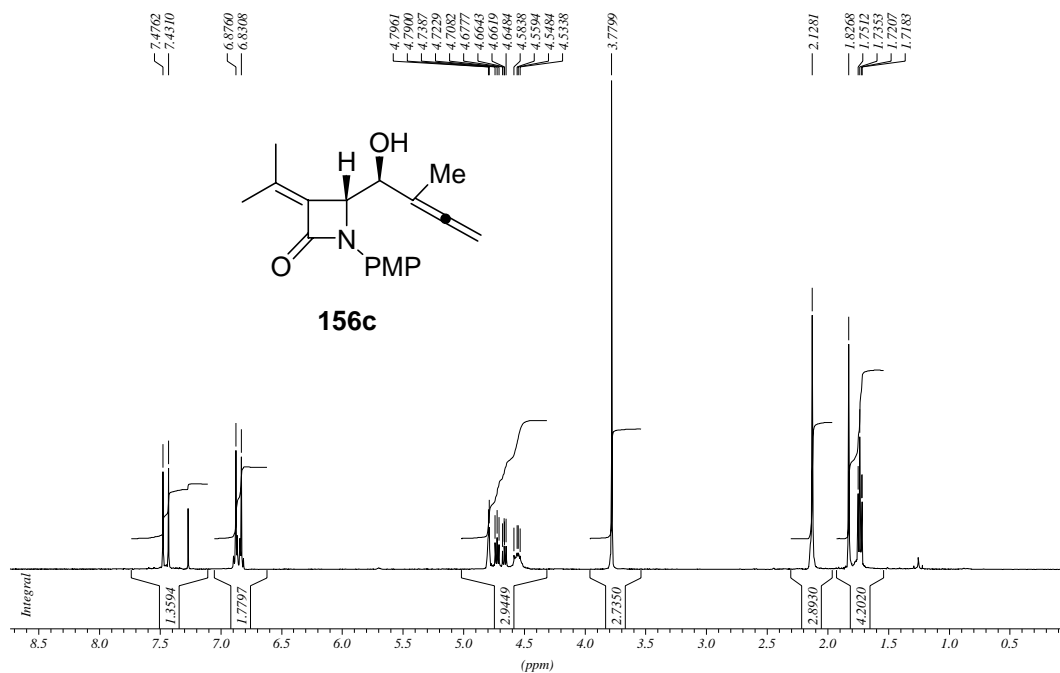
Q09TM1394B



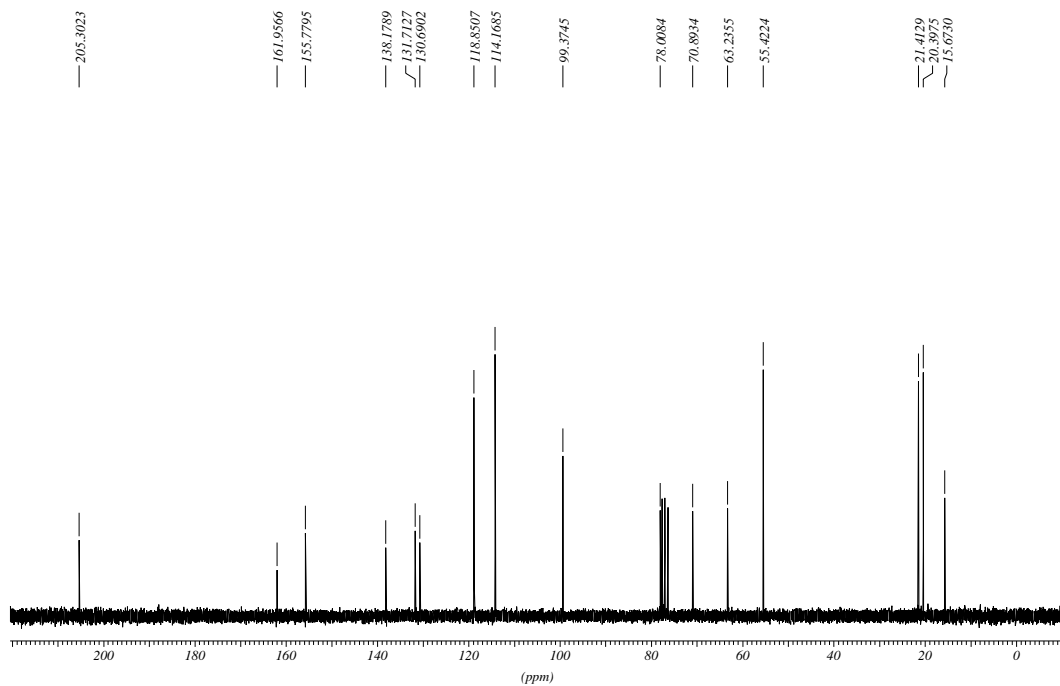
Q09TM1394B



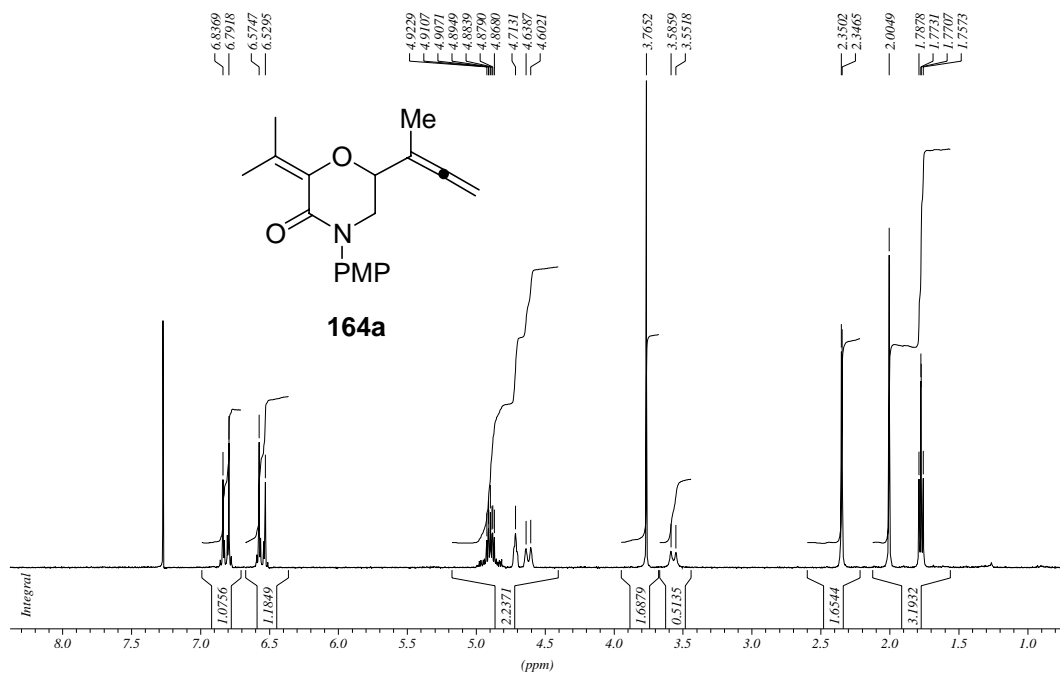
Q09TM1581B



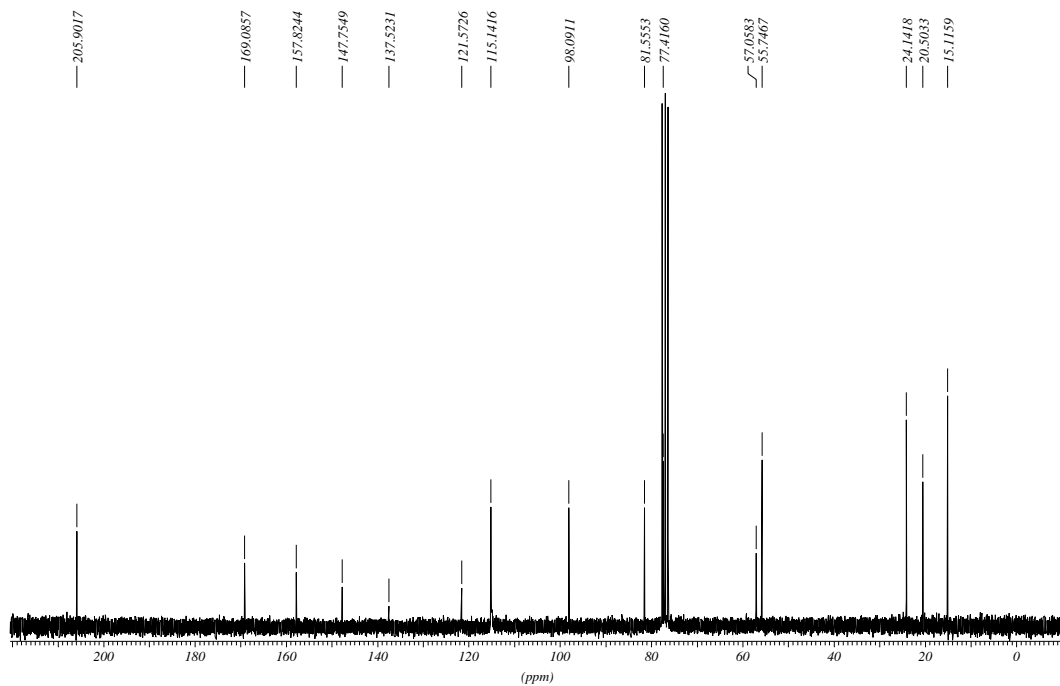
Q09TM1561B



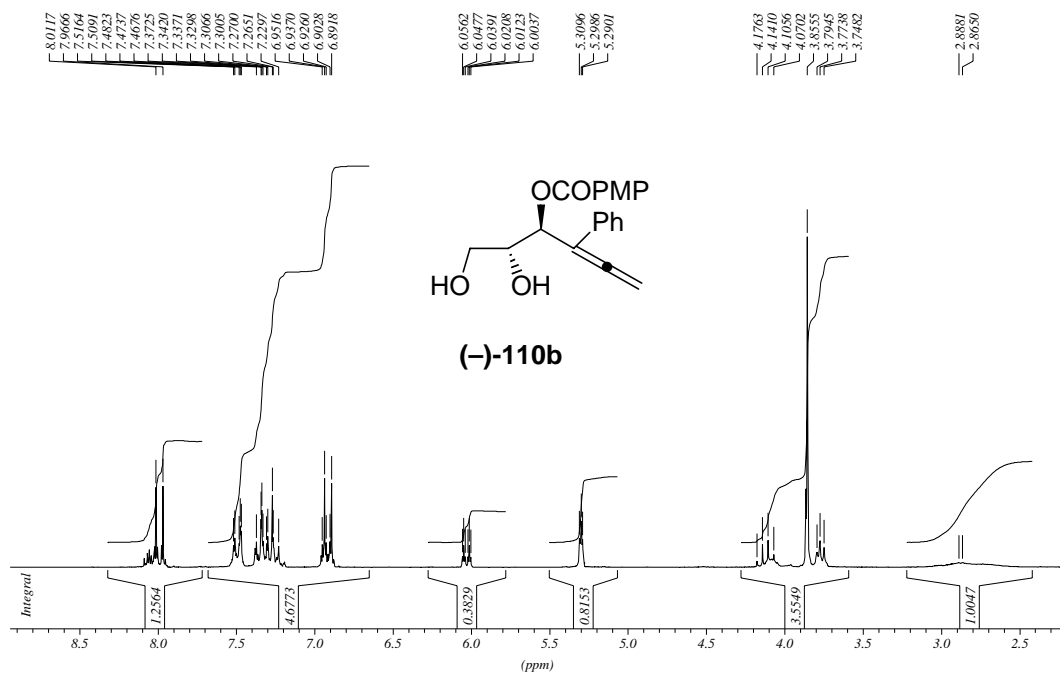
Q09TM1587B



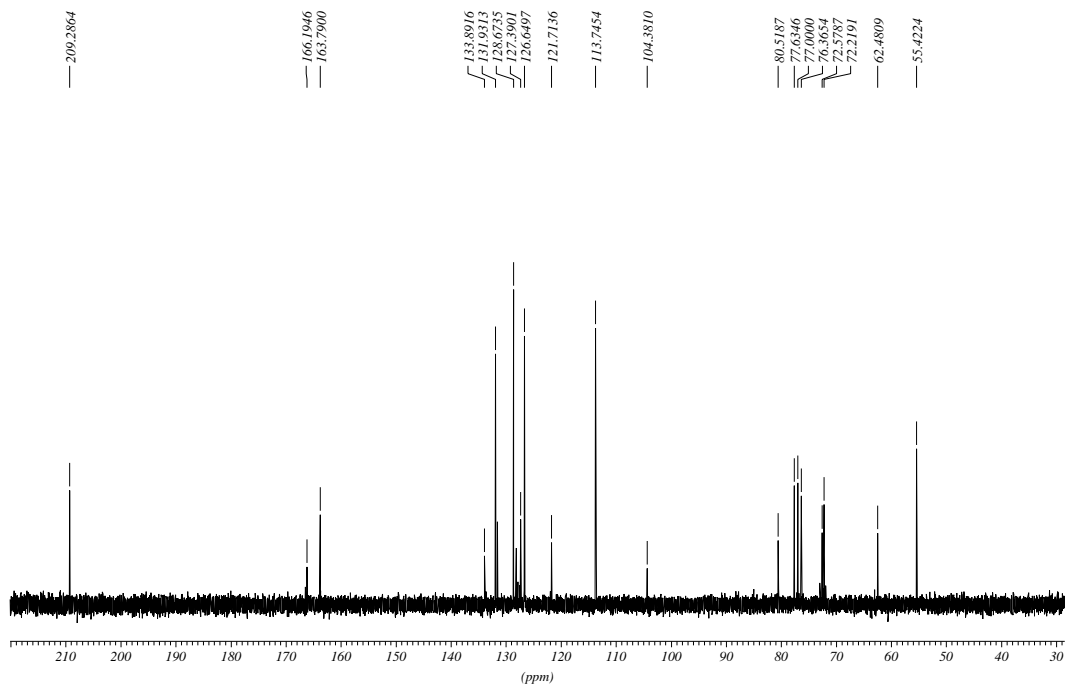
Q09TM1587B



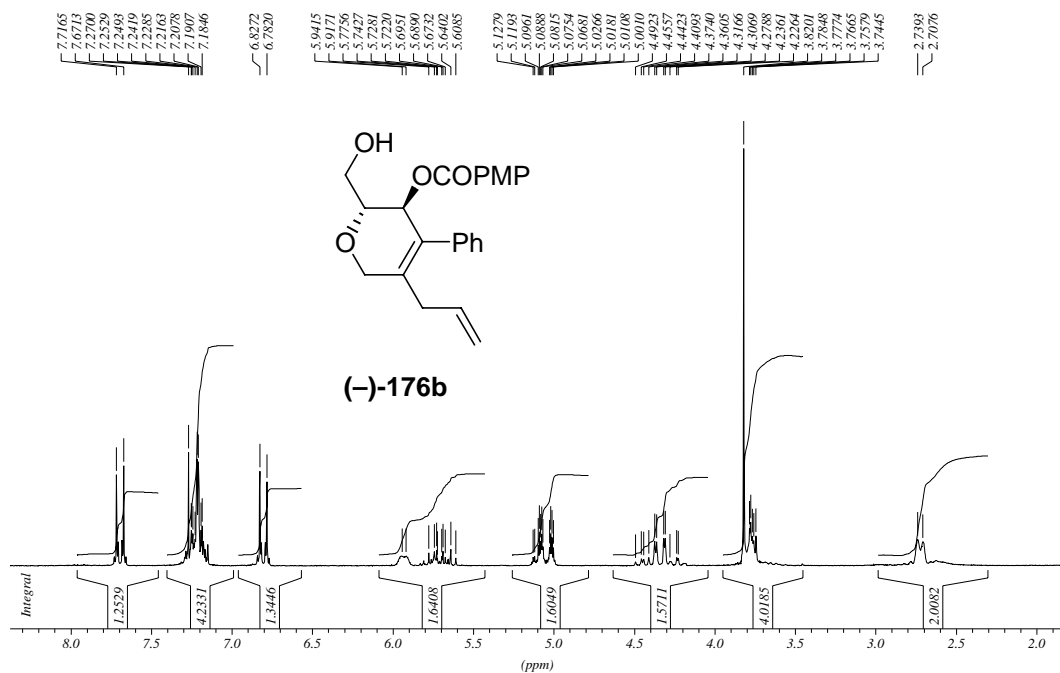
Q09TM1356A



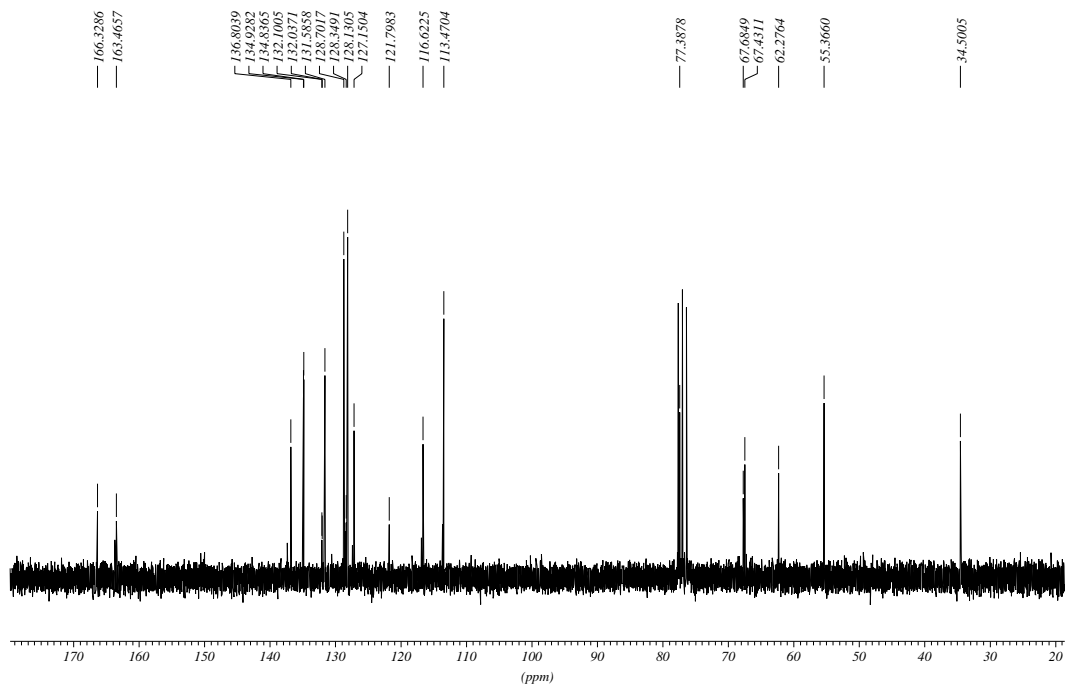
Q09TM1356A



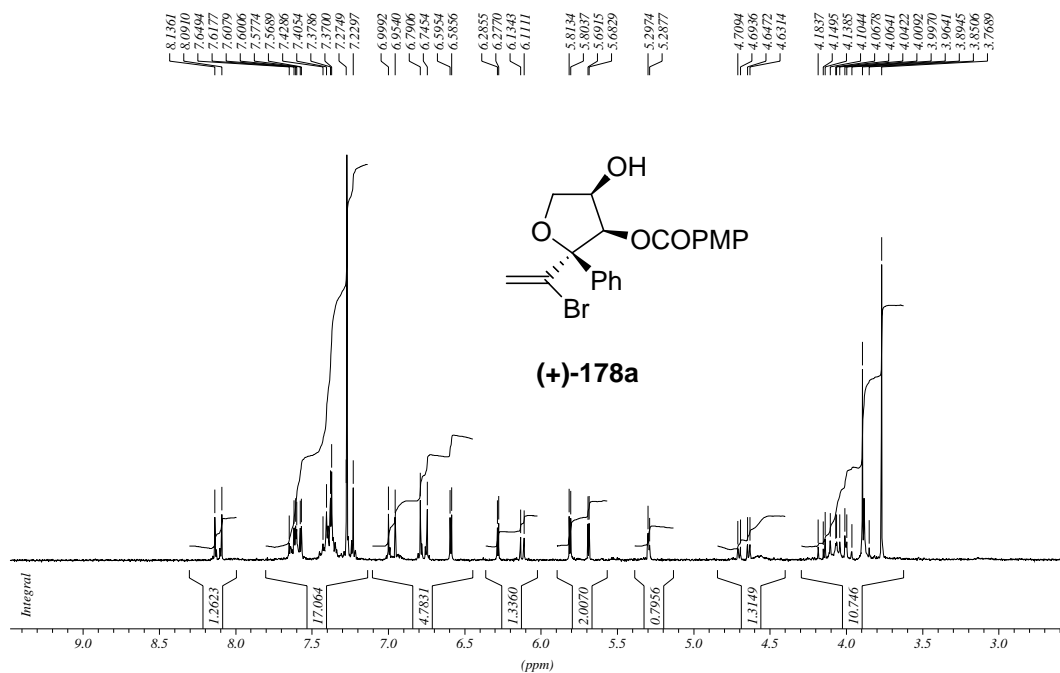
Q09TM1324B



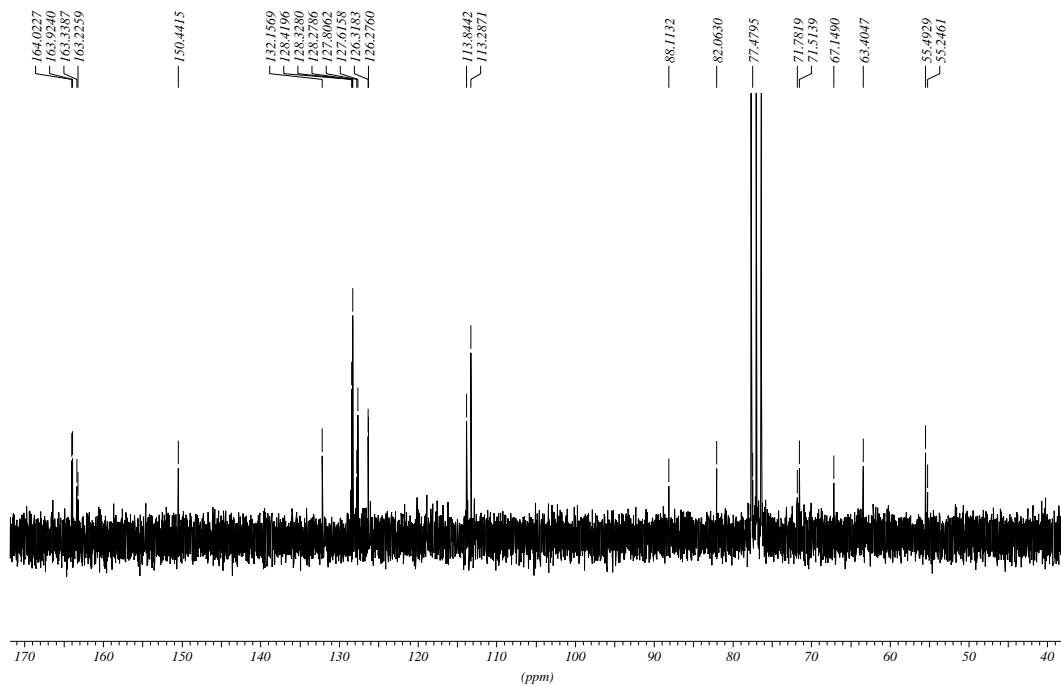
Q09TM1324B



Q09TM1331B

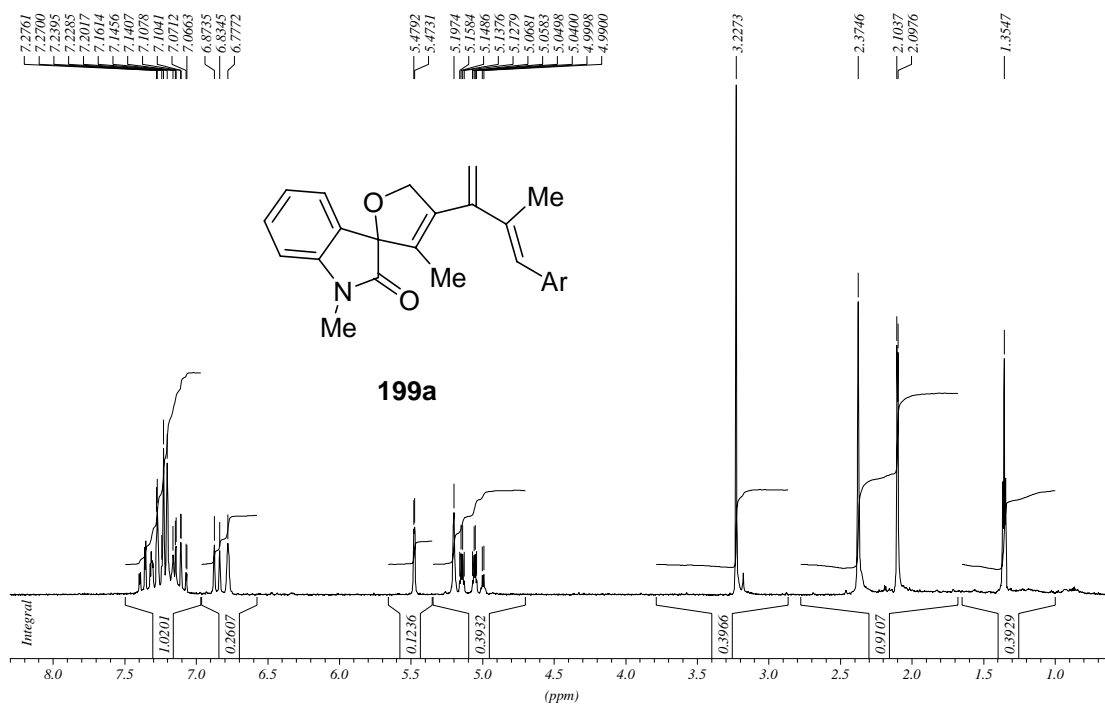


Q09TM1331B

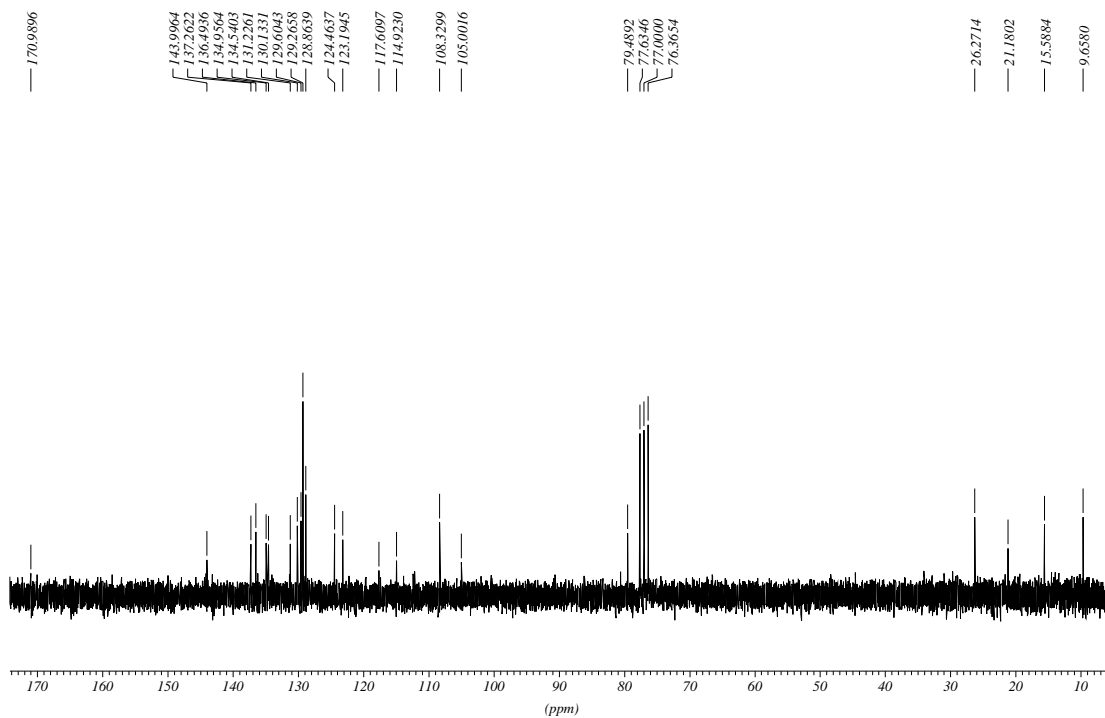




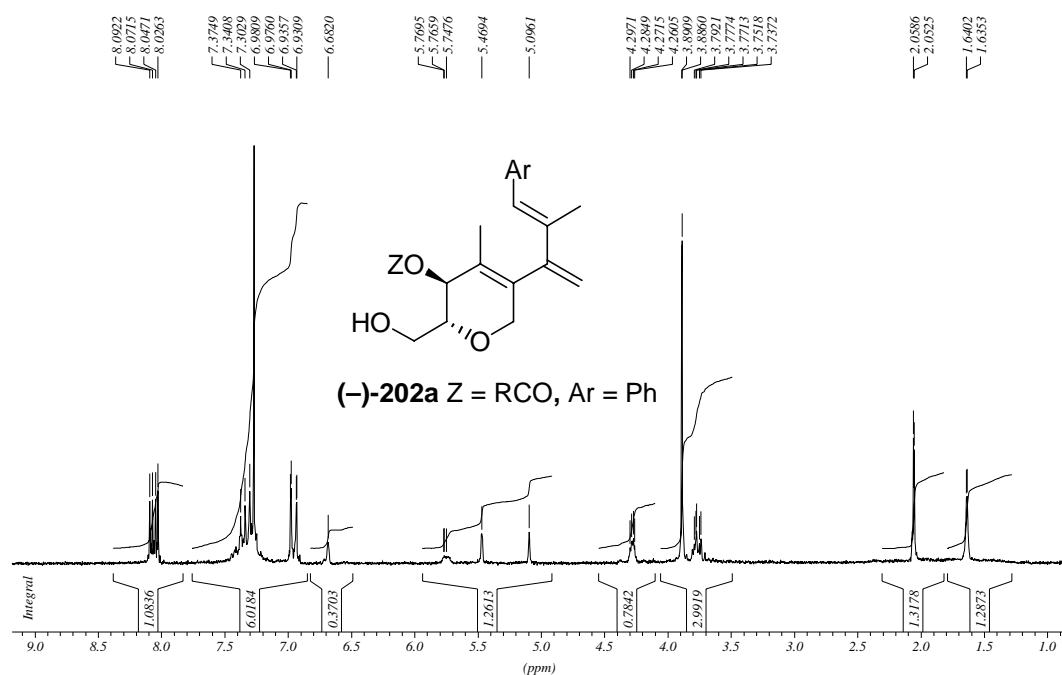
Q09TM171B



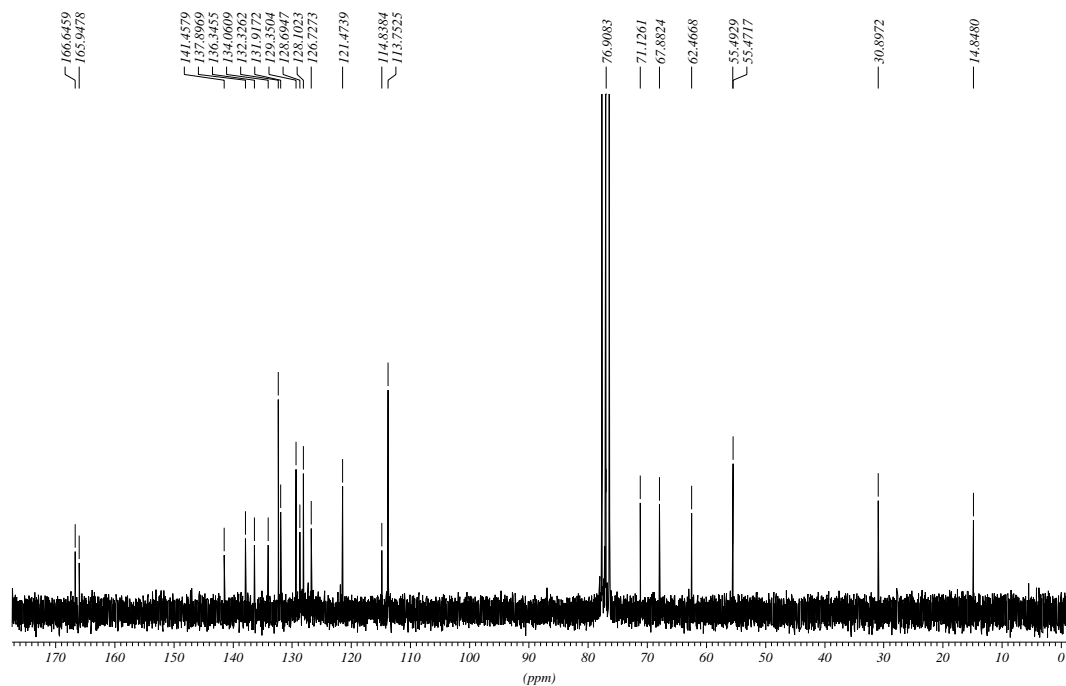
Q09TM171B



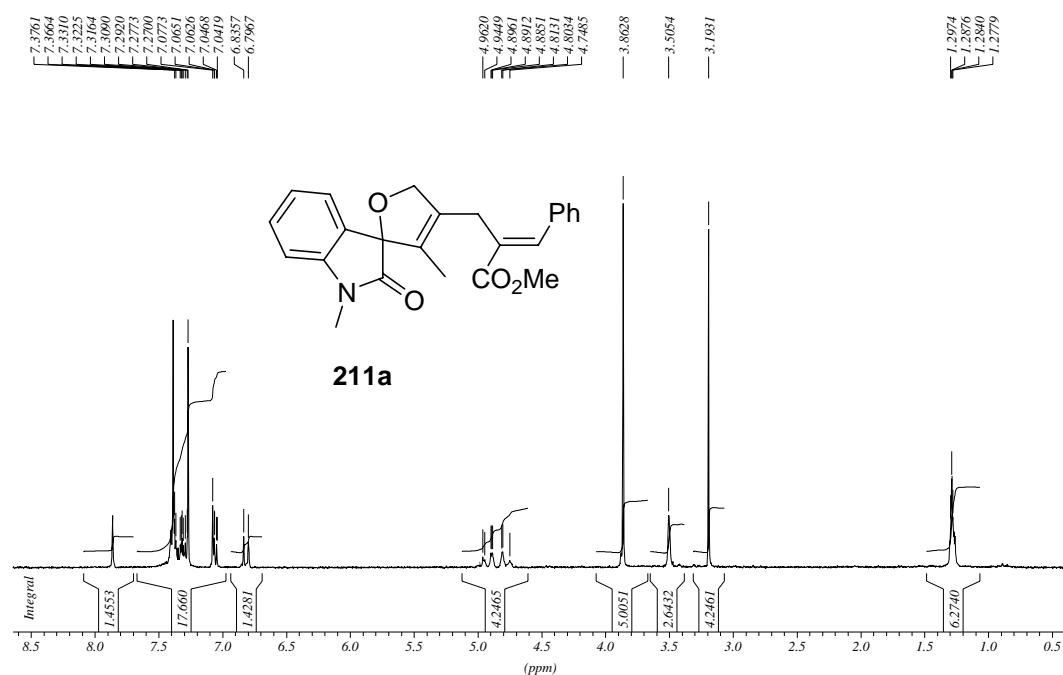
Q09TM1405B



Q09TM1405B



Q09TM983B



Q-09TM1016B

